



Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados

Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

Tesis doctoral

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados

Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

Dirigida por:

Dr. D. Fernando Guallart Doménech

Dr. D. Enric Figuerola Massana



Departamento de Medicina y cirugía

Tarragona, 2017

Hospital Universitario Dr. Peset Servicio ORL (Valencia)
Universitat Rovira i Virgili (Tarragona)

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía



FEM CONSTAR que aquest treball, titulat “**Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados**”, que presenta Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía per a l’obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meva direcció al Departament de Medicina i Cirurgia d’aquesta universitat.

HACEMOS CONSTAR que el presente trabajo, titulado “**Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados**”, que presenta Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta universidad.

Tarragona 8-5-17

Dr. D. Fernando Guallart Doménech

Dr. D. Enric Figuerola Massana

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

AGRADECIMIENTOS

Agradezco enormemente el apoyo proporcionado por el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset de la Comunidad Valenciana. Gracias a todos sus integrantes, pero especialmente:

Al Dr. Guallart, por aceptar la dirección de la tesis doctoral a pesar de los inconvenientes que había en el camino. Su experiencia, sus conocimientos, la dedicación y el esfuerzo necesarios, han sido indispensables. Reconozco con máxima gratitud los bienes que me ha regalado.

A la Dra. Ferrer, cuyo trabajo previo y su enorme y desinteresada aportación han guiado, en gran medida, el sentido de la investigación.

Al Dr. Dalmau. Sus enseñanzas, su apoyo en diferentes periodos de mi formación y desarrollo profesional, su bondad y optimismo incondicionales han sido modelo y estímulo permanente en todo el periodo de trabajo.

La Dra. Carrasco me ha ayudado en múltiples ocasiones en la recogida de información. Muchas gracias.

Paloma Estrems me cedió de forma altruista datos e información de sus estudios previos. También muchas gracias.

Gracias a los Drs. Sáez, Estany y Escandón por su ayuda con las gestiones de los analizadores, con los parámetros bioquímicos y con la anatomía patológica respectivamente.

El Servicio de ORL del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona, en el que tanto he aprendido, me ha dado formación profesional, trabajo, experiencia y la pasión por la especialidad que compartimos. Me incorporé al mismo en el año 2009 y en él he desarrollado la formación MIR y gran parte de mi actividad

profesional posterior. En él paso satisfactoriamente una importante parte de mi vida. A todos mis colegas y a todas las personas integrantes del servicio debo agradecer muchísimas cosas: sus enseñanzas, su afecto, su paciencia y su ayuda, incluso a los que de forma casi invisible proporcionan soporte en el trabajo. Especialmente al Dr. Figuerola, Jefe del Servicio y codirector de esta tesis, que siempre me ha dado sabios consejos, orientaciones y críticas que me han hecho crecer además de estimular mi trabajo y mi persona. También quiero hacer explícito mi agradecimiento al Dr. Sans por su ayuda y comprensión durante el periodo que he estado en el hospital de Valls mientras realizaba la tesis.

Sin el asesoramiento y ayuda para el tratamiento estadístico que me han aportado Carla Merma y Arnau Besora, tampoco hubiera sido posible la elaboración de los resultados. Muchas gracias también a los dos.

Agradezco igualmente al Dr. Avilés sus orientaciones estadísticas y sus incisivas correcciones, gracias a las cuales pude evitar varios desvaríos en mis interpretaciones.

La Biblioteca y el Servicio de Informática del Hospital Joan XXIII me han atendido en cuantas demandas y solicitudes técnicas he necesitado, relacionadas con la documentación científica y la gestión bibliográfica. Es obvia la importancia de este aspecto para el correcto desarrollo del trabajo de investigación. La autonomía y la habilidad en el manejo de la bibliografía son imprescindibles para la investigación. Me siento enormemente agradecido.

Mi familia también ha tenido un papel muy importante. Mis padres, que como siempre han sido soporte y ayuda fundamental. Mi esposa Laura que ha sabido sobrellevar el trabajo, el sacrificio (que ha sido compartido) y el tiempo dedicado y restado a cosas personales y cotidianas, sobretodo en esta última etapa que coincide con el embarazo de nuestro primer hijo. Gracias a mi padrino Ferran Garcia por su ayuda y cariño en muchas circunstancias de mi vida y también en esta.

No puedo olvidar y deseo hacer mención expresa al Dr. Estellés por lo que yo diría que ha supuesto una influencia definitiva en mi orientación profesional como especialista de ORL. La amistad con mi familia y otras circunstancias fueron claves en la elección de mi especialidad.

Además de los mencionados, ha habido mucha gente que me ha ayudado, me ha apoyado y me ha animado durante este periplo, debo darles las gracias. En estos momentos también creo conveniente hacer un agradecimiento a mis maestros y las personas que ya no están y/o no puedo nombrar por las limitaciones de este espacio pero que me han ayudado a llegar hasta aquí.

Alcanzar un objetivo que estaba en el futuro y que ahora ya es realidad supone un paso más en mi desarrollo personal y profesional, una enorme satisfacción y un profundo sentimiento de responsabilidad. No he encontrado palabras más adecuadas. Solo me resta dar las gracias. Muchas gracias.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
1. 1 HIPERPARATIROIDISMO	5
1. 1. 1 Hiperparatiroidismo primario	5
1. 1. 2 Hiperparatiroidismo secundario	6
1. 1. 3 Hiperparatiroidismo terciario	6
1. 1. 4 Pseudohiperparatiroidismo.....	6
1. 2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	9
1. 3 EPIDEMIOLOGÍA.....	17
1. 4 ETIOLOGÍA.....	23
1. 5 EMBRIOLOGÍA, ANATOMÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA	25
1. 5. 1 Embriología	25
1. 5. 2 Anatomía	26
1. 5. 3 Anatomía patológica.....	28
1. 6 METABOLISMO Y FISIOPATOLOGÍA DEL HP	33
1. 6. 1 Metabolismo del hiperparatiroidismo.....	33
1. 6. 2 Metabolismo mineral	37
1. 6. 3 Fisiopatología del hiperparatiroidismo.....	38
1. 7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	41
1. 7. 1 Clínica debida al aumento de la PTH	41
1. 7. 2 Clínica debida a la hipercalcemia.....	42
1. 8 DIAGNÓSTICO Y MÉTODOS DE LOCALIZACIÓN	47
1. 8. 1 Diagnóstico del hiperparatiroidismo	47
1. 8. 2 Métodos de localización preoperatorios.....	48
1. 8. 3 Métodos de localización y estudios intraoperatorios.....	53

1. 9 TRATAMIENTO	59
1. 9. 1 Indicaciones	59
1. 9. 2 Tratamiento quirúrgico	61
1. 9. 3 Complicaciones y efectos adversos de las paratiroidectomías	65
1. 9. 4 Tratamiento farmacológico	68
1. 10 JUSTIFICACIÓN.....	71
1. 11 CONSIDERACIONES ÉTICAS	75
2. HIPÓTESIS.....	79
3. OBJETIVOS.....	83
4. MATERIAL Y MÉTODOS	87
4. 1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	87
4. 2 FUENTES DE INFORMACIÓN	89
4. 2. 1 Las variables de estudio	90
4. 2. 2 Criterios de selección del estudio.....	92
4. 2. 3 Analítica.....	92
4. 2. 4 Tecnología aplicada	96
4. 3 METODOLOGÍA.....	97
4. 3. 1 Pruebas localizadoras y su estudio:.....	97
4. 3. 2 PTH intraoperatoria (PTHi).....	100
4. 3. 3 Técnicas quirúrgicas	101
4. 3. 4 Estudio anatomopatológico.....	112
4. 3. 5 Estudio estadístico.....	113
5. RESULTADOS.....	117
5. 1 ESTUDIO DESCRIPTIVO	117
5. 1. 1 Características de los pacientes.....	117
5. 1. 2 Antecedentes clínicos	119

5. 1. 3 Parámetros analíticos	123
5. 1. 4 Estudio localizador preoperatorio y minigammacámara de los adenomas	125
5. 1. 5 Anatomía Patológica.....	128
5. 1. 6 Cirugía.....	130
5. 2 ESTUDIO COMPARATIVO.....	139
5. 2. 1 Características de los pacientes y antecedentes clínicos	139
5. 2. 2 Parámetros analíticos preoperatorios	142
5. 2. 3 Cirugía de los adenomas	145
6. DISCUSIÓN	159
6. 1 Características de los pacientes y antecedentes clínicos	161
6. 2 Parámetros analíticos preoperatorios	166
6. 3 Estudio localizador preoperatorio y minigammacámara de los adenomas.....	172
6. 4 Anatomía Patológica.....	174
6. 5 Cirugía de los adenomas	175
7. LIMITACIONES.....	197
8. CONCLUSIONES.....	201
9. BIBLIOGRAFÍA.....	205
10. ABREVIATURAS	223
11. ANEXOS	225
11. ANEXO 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO	227
11. ANEXO 2 PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS.....	228
11. ANEXO 3 PAUTA DE ACTUACIÓN TRAS PARATIROIDECTOMÍA .	231

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

INTRODUCCIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

1. INTRODUCCIÓN

La tesis que se presenta en la Universidad Rovira i Virgili de Tarragona sobre: **“Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados”**, para optar al título de doctor en medicina y cirugía, ha sido realizada en su mayor parte sobre la base de conocimiento, la experiencia profesional y la información procedente del Servicio de Otorrinolaringología (ORL) del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, dependiente de la Consellería de Sanitat Universal y Salut Pública de la Generalitat Valenciana y también gracias a la supervisión y asesoramiento del Servicio de ORL del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona.

En la actualidad el mapa sanitario de la Comunidad Valenciana ha cambiado. Según los últimos datos accesibles, correspondientes al periodo del estudio, el Hospital Universitario Doctor Peset se encuentra ubicado en el Departamento de Salud Valencia-Dr. Peset con un área geográfica muy extensa y una cobertura poblacional de aproximadamente 370.000 habitantes. El Hospital consta de un edificio de 7 plantas, con una superficie construida de 50.000 metros cuadrados. Dispone de 535 camas, 18 quirófanos y 81 locales de consultas externas. Tiene más de 2.300 trabajadores.

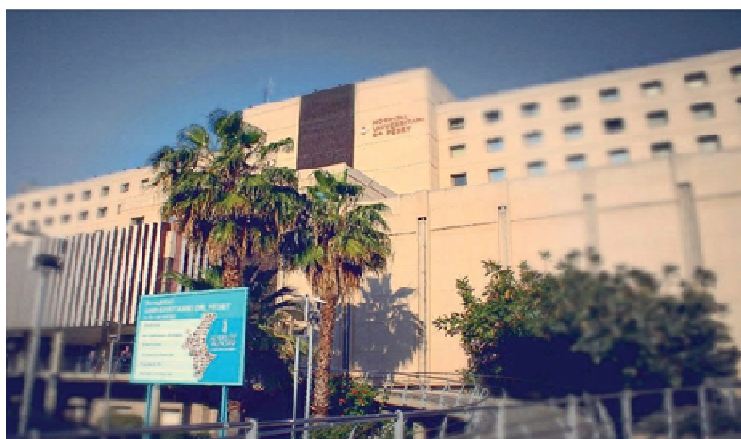


Imagen 1. Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia

Introducción

El Hospital Universitario Doctor Peset inició su actividad en la década de los años 40 del siglo XX en unas instalaciones contiguas al actual edificio, dedicadas al tratamiento de las enfermedades infecciosas, especialmente a las epidemias de tifus exantemático. En 1947 el centro fue adquirido por la Seguridad Social y desde 1951 amplió su actividad como Residencia Sanitaria General Sanjurjo. Fue el primer hospital de la Seguridad Social en la Comunidad Valenciana. En 1989 cambió de nombre a Hospital Doctor Peset, en honor del ilustre médico de Godella (Valencia), Joan Bautista Peset Aleixandre, catedrático de medicina legal y rector de la Universidad de Valencia (1932-1934), cuyo papel académico e intelectual fue enormemente relevante. El Doctor Peset fue fusilado el 24 de mayo de 1941 en Paterna (Valencia). El poeta de Burjassot, Vicent Andrés Estellés le escribió: *“Tú el hombre bueno, tú el hombre inteligente, tú, la razón de todo un pueblo, caes”*.



Imagen 2. Juan Bautista Peset Aleixandre

En 1997 el Hospital Dr. Peset se convirtió en un hospital universitario, con acreditación para la formación de Facultativos Especialistas, Farmacéuticos, Psicólogos, Biólogos, Diplomados de Enfermería, Matronas y Formación profesional rama Sanitaria (Memoria anual del Departamento de Salud Valencia Dr. Peset, 2012).

1. 1 HIPERPARATIROIDISMO

El hiperparatiroidismo es el estado patológico resultante del aumento continuado de la producción de paratohormona (PTH) circulante en sangre.

En la actualidad, el hiperparatiroidismo se considera la tercera enfermedad endocrina más frecuente tras la diabetes mellitus y el hipertiroidismo (Hawkins & Martínez, 2012) y la primera causa de hipercalcemia en el entorno ambulatorio (Rodgers, Lew, & Solórzano, 2008). Antaño, el hiperparatiroidismo se describía como una enfermedad rara, de baja prevalencia. Tras los avances en bioquímica, fisiología y fisiopatología, tanto de la PTH como del metabolismo del calcio y fósforo y tras el empleo de sistemas multianalizadores que incluyen la determinación del calcio sérico, se ha modificado la conciencia de enfermedad, lo que ha conducido a un aumento de su detección y por tanto de la estimación de su incidencia y subsecuentemente ha llevado a que su diagnóstico sea cada vez más precoz y en pacientes sin clínica manifiesta de la enfermedad (Mollerup, 1994; Broulik, Haas, & Adamek, 2005).

Clásicamente se distinguen tres formas clínicas, en función del origen del trastorno que las produce, dentro del hiperparatiroidismo (HP): el hiperparatiroidismo primario (HPP), el hiperparatiroidismo secundario, y el hiperparatiroidismo terciario.

1. 1. 1 Hiperparatiroidismo primario

La secreción de PTH se debe a patología primaria de las glándulas paratiroides (Iniesta, 2011). El **hiperparatiroidismo primario**, es un trastorno generalizado que se produce como resultado de la secreción excesiva y autónoma de la hormona paratiroidea PTH por una o más glándulas paratiroides (Córdova 2003; Porter & Beers, 2006).

1. 1. 2 Hiperparatiroidismo secundario

En el **hiperparatiroidismo secundario**, el mecanismo de producción está relacionado con cambios adaptativos de las glándulas paratiroides ante hipocalcemias producidas por otras enfermedades. Así pues, en esta forma clínica de hiperparatiroidismo, el origen del trastorno es ajeno a las propias glándulas paratiroides. Su prevalencia dependerá de la enfermedad que esté provocando dicha alteración, siendo la principal responsable de este cuadro la hipocalcemia derivada de la insuficiencia renal crónica. En líneas generales, se estima que de 10 a 20% de los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan hiperparatiroidismo secundario y de ellos un 5% en una forma severa.

Otras causas pueden ser: la deficiencia de calcio o de vitamina D en la dieta (Córdova, 2003), el tratamiento con radioterapia por cáncer de cabeza y cuello (Loré & Medina, 2007) o los tratamientos con litio (Hawkins & Martínez, 2012).

1. 1. 3 Hiperparatiroidismo terciario

El **hiperparatiroidismo terciario** se produce por la pérdida de autorregulación del hiperparatiroidismo, de manera que las glándulas paratiroides se hacen autónomas e independientes de la concentración de calcio plasmático, tras una estimulación compensatoria prolongada, lo que provoca hipercalcemias de muy difícil manejo clínico-terapéutico (Porter & Beers, 2006; Loré & Medina, 2007).

1. 1. 4 Pseudohiperparatiroidismo

Además de las tres formas clásicas existe un estado clínico originado por la secreción de péptidos de acción semejante a la PTH de determinados tumores no paratiroides como son por ejemplo los tumores pulmonares, los de mama y los linfomas (Córdova, 2003).

Introducción

En el Servicio de Otorrinolaringología (ORL) del Hospital Universitario Dr. Peset se realizan cirugías de otros hiperparatiroidismos, cuyo estudio excedería los objetivos de nuestro trabajo que se dirige al HPP y continúa la línea de investigación existente publicada en parte en la tesis previa realizada por la Dra. Dña. María José Ferrer Ramírez sobre “Evaluación crítica de los aspectos clínicos y terapéuticos del hiperparatiroidismo primario” finalizada en febrero del año 2002 (Ferrer, 2002). A lo largo del tiempo los tratamientos quirúrgicos han cambiado y evolucionado, lo cual nos permite, no solo ampliar el estudio sino también contrastar los resultados.

1. 2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

A finales del siglo XIX, la anatomía que se enseñaba en las facultades de medicina ignoraba las glándulas paratiroides que fueron, posiblemente, el último descubrimiento de la anatomía descriptiva humana. Su cirugía se desarrolló durante el siguiente siglo, evolucionando en relación con el avance de las ciencias básicas y de las técnicas quirúrgicas. Se considera que representa, en parte, la evolución de la cirugía moderna (Bonninchon, 2006).

En noviembre del año 1849, en el zoo de Londres, murió un rinoceronte unicornio indio que había sido comprado 10 años antes por el precio de 1.000 Guineas. Sir Richard Owen, conservador del Museo de Cazadores y médico perteneciente al Real Colegio de Cirujanos de Inglaterra, realizó su autopsia y en su informe describió que se observaban “cuatro pequeñas formaciones amarillentas en el lugar donde emergen las venas tiroideas” (Giddings, Rimmer, & Weir, 2009).

Posteriormente, en el año 1855, el embriólogo Robert Remak, describió un tejido en el polo superior del timo del gato, que se distinguía claramente de un nódulo linfático y del material tímico.

Rudolf Virchow, en el año 1863 describió la glándula paratiroidea, pero no le prestó mucho interés.

Viktor I. Sandström, estudiante de la Universidad de Uppsala (Suecia), publicó en el año 1880 los resultados de sus estudios de anatomía en distintos animales mamíferos y en cincuenta cadáveres humanos, en los cuales demostró la presencia constante, aunque en número variable, de formaciones paratiroides. En su artículo, que había sido rechazado por las revistas científicas alemanas y que fue publicado en una revista sueca, proponía definir estas glándulas con el término de “glándulas paratiroides”.

V. I. Sandström tuvo una existencia desgraciada. Se licenció en medicina en 1887 pero no tuvo el reconocimiento de su trabajo y tampoco el afecto y el apoyo de su familia. El abandono por los suyos unido al

trastorno depresivo que sufría, provocaron su suicidio a los 37 años (Bonninchon, 2006).

El descubrimiento y la descripción de las glándulas paratiroides, plantearon la necesidad de saber más acerca de ellas y de su función en el organismo humano.

A finales del siglo XIX la cirugía de la glándula tiroides ganó popularidad sin que se reparara en la existencia y en la función de las glándulas paratiroides. Los cirujanos y médicos trataban de explicar las crisis de tetania que se producían tras la tiroidectomía total, que ya era conocida desde 1830, pero no se relacionaba claramente con las glándulas paratiroides hasta las tiroidectomías realizadas por Albert T. Billroth en el año 1880. Sin embargo las manifestaciones del hipoparatiroidismo no se diferenciaban de lo considerado como insuficiencia tiroidea tras la tiroidectomía.

Fue William S. Halsted quien constató que se producían más crisis de tetania postoperatoria en los pacientes que habían sido operados por A. T. Billroth, utilizando una técnica más rápida y menos cuidadosa, que en los enfermos operados por Emil T. Kocher tras la aplicación de una disección subcapsular meticulosa.

Los conocimientos que permitieron diferenciar las funciones endocrinas avanzaron sustancialmente con los estudios experimentales en animales realizados por los franceses Eugene E. Gley y Gustave Moussu, entre los años 1891 y 1897. E. E. Gley era profesor de biología general y su gran aportación fue darle mayor importancia a las glándulas que estaban en contacto con la glándula tiroides que habían sido descubiertas por V. I. Sandström, aunque en ese momento consideró que se trataba de restos de tiroides que permanecían en estado embrionario y que se transformarían en tiroides tras la ablación del tiroides. E. E. Gley comprobó un déficit funcional secundario distinto si se retiraba del animal exclusivamente la glándula tiroides, la paratiroides o ambas.

G. Moussu, profesor de escuela veterinaria, no coincidía con la doctrina de E. E. Gley sobre la suplencia de la paratiroides. En el año 1893 informó a la Sociedad de Biología tras la observación y la experiencia de que se

suprimían dos funciones y no una en la ablación de las glándulas tiroides y paratiroides.

Posteriormente, Giulio Vassale y Francisco Generali en el año 1896 confirmaron esa explicación tras realizar paratiroidectomías aisladas, pero no obstante interpretaron que la función que ejercían las glándulas paratiroides consistía en una acción desintoxicante de una toxina que producía la tetania.

A principios del siglo XX, la cirugía tiroidea mejoró mucho sus resultados tras el reconocimiento de que la glándula paratiroides tenía una función propia, distinta, ya que su preservación en la técnica quirúrgica disminuía las complicaciones de la tetania. Después se iniciaron los injertos de tejido paratiroideo, inicialmente en animales y posteriormente en personas. En el año 1903 Anton F. von Eiselsberg practicó el primer aloinjerto en una mujer que sufría tetania (Bonninon, 2006).

Algunos cuadros clínicos osteoarticulares que caracterizan el HP, fueron descritos por Frederick D. von Recklinhausen en su publicación del año 1891 “La osteítis fibrosa deformante, la osteomalacia y la carcinosis osteoplástica”. Describió la presencia de lesiones que estaban en contacto con la glándula tiroides, que él consideró ganglios, pero que en realidad eran las primeras descripciones de los adenomas paratiroides.

La relación entre la osteítis fibroquística y el adenoma de paratiroides fue considerada en el año 1903 por Max Askanazy, que atribuyó los daños esqueléticos de un paciente a un tumor paratiroideo.

Existe cierta controversia acerca de quién fue el primer cirujano que realizó la primera intervención sobre la glándula paratiroides, porque en 1909 Sir John Bland-Sutton extrajo un tumor de la glándula paratiroidea a un enfermo con importantes manifestaciones clínicas de problemas respiratorios debidos a la compresión que ejercía dicho tumor sobre la vía respiratoria. Por ello se consideró que la intervención no tenía como objetivo tratar una patología paratiroidea en sí misma como había sido el caso de la intervención realizada por Felix Mandl en el año 1925 (Delbridge & Palazzo, 2007).

Philippe Bonnichon y Charles E. B. Giddings publicaron en sus artículos sobre la historia de la cirugía de las glándulas paratiroides que el traumatólogo F. Mandl en el año 1924, había tratado en su clínica de Viena a un paciente que desde el año 1921 presentaba intensa fatiga y dolor en la pierna izquierda. Tras una fractura de fémur fue ingresado y diagnosticado de Osteítis fibroquística de Recklinhausen (Bonnichon, 2006; Giddings, Rimmer, & Weir, 2009). Posteriormente fue tratado sucesivamente con extractos tiroideos, paratiroides y con un injerto homólogo de tejido paratiroideo sin resultado de mejoría evidente. En el año 1925 decidió explorar quirúrgicamente el cuello del enfermo con anestesia local. Encontró y extirpó un tumor paratiroideo de 21 x 15 x 12 mm. La evolución fue notable y rápidamente favorable en todos los síntomas óseos, urológicos y generales. Siete años más tarde la enfermedad recidivó con dolores óseos, cálculos renales e hipercalcemia. F. Mandl volvió a operar al paciente, pero esta vez no tuvo éxito y el enfermo murió poco tiempo después. Este primer caso planteó el problema del cáncer hiperparatiroideo y las dificultades de la cirugía de las glándulas paratiroides.

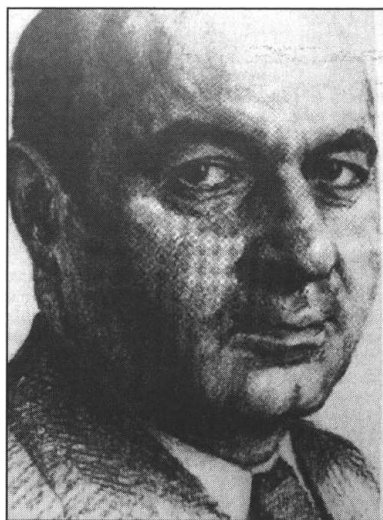


Imagen 3. Felix Mandl

En el mismo año 1925 James B. Collip, bioquímico canadiense, que había descubierto también la insulina, aisló el principio activo de las glándulas paratiroides llamado hormona paratiroidea. El extracto debía ser inyectado por vía parenteral para ser eficaz.

En el Hospital General de Massachusetts tras la observación de distintos pacientes que habían sido intervenidos varias veces de paratiroidectomía, descubrieron otro aspecto fundamental, la variabilidad de las localizaciones de las glándulas paratiroides.

Tras la intervención de F. Mandl se multiplicaron en Europa las paratiroidectomías. La modernidad del tema justificó un informe específico en el 42º Congreso francés de Cirugía celebrado en el año 1933, que fue presidido por René Leriche promotor de la “cirugía fisiológica”, en el cual las glándulas endocrinas juegan un papel muy importante. Pero las paratiroidectomías se realizaron en un primer momento para tratar reumatismos, anquilosis, esclerodermias... con resultados muy variables, de manera que progresivamente disminuyeron las indicaciones en ese sentido.

En Norteamérica con una perspectiva más metabólica y junto al uso de la hormona paratiroidea para tratar las alteraciones del metabolismo del calcio, la situación evolucionó sin los excesos de la “cirugía fisiológica”. Cirujanos experimentados como James Watson y Oliver Cope adquirieron una experiencia que les permitió desarrollar las bases de la cirugía paratiroidea moderna. Fueron ellos los que describieron las formas no adenomatosas del hiperparatiroidismo como la hiperplasia y estudiaron los raros cánceres paratiroides.

En el año 1960, los descubrimientos de Solomon Berson y Rosalyn Yalow, que fueron reconocidos con el premio Nobel de Medicina en el año 1977 por el desarrollo de radioinmunoensayos de hormonas peptídicas, permitieron cuantificar la PTH. Este hecho junto con la determinación de los niveles de calcemia facilitaba el diagnóstico del hiperparatiroidismo. La práctica de las paratiroidectomías pasó a ser más regular pero la dificultad de esa cirugía muy minuciosa favoreció la aparición de cirujanos especializados y también la definición de las reglas precisas de intervención basadas en los conocimientos anatómicos y embriológicos indispensables para una buena práctica quirúrgica.

A partir del año 1980, los avances tecnológicos en el análisis y exactitud de medición de sustancias, el desarrollo de los estudios de imagen (ecografía, densitometría, gammagrafía) y el uso de distintos radioisótopos, hicieron evolucionar la cirugía de las glándulas paratiroides hasta la situación actual en la que conviven distintas técnicas y diferentes planeamientos de intervención de las glándulas paratiroides.

Desde que se sistematizaron las cirugías de las glándulas paratiroides, se sabe que en la mayoría de casos el problema reside en una de las cuatro glándulas. El hecho de poder localizar de forma precisa la glándula patológica antes de la intervención gracias a los avances científicos y tecnológicos (Thomas & Wishart, 2003), ha dado lugar a que haya quedado obsoleta la célebre frase de John L. Doppman: “el primer paso para identificar un adenoma de paratiroides, es encontrar un cirujano experto” (Doppman, 1986) .

La paratiroidectomía a través de exploración cervical unilateral con identificación de las dos glándulas ipsilaterales fue propuesta a principios de la década de los 80, cuando las técnicas de localización aún eran rudimentarias. Una década después, la introducción de la gammagrafía con ^{99m}Tc-metoxi-isobutil-isonitrilo (^{99m}Tc-SESTAMIBI) hizo más segura la localización preoperatoria, además de la ecografía, la determinación rápida de PTH intraoperatoria y de la aplicación de los conceptos de cirugía mínimamente invasiva, que en su conjunto han permitido avanzar hacia la paratiroidectomía selectiva de la glándula afecta.

Hoy en día conviven distintas técnicas como la cervicotomía tradicional, la cirugía unilateral y la paratiroidectomía mínimamente invasiva en sus diferentes versiones. Aunque no existe consenso (Moalem, 2017), se podría considerar la paratiroidectomía mínimamente invasiva, como la exéresis del adenoma sin identificación de la glándula normal ipsilateral (Sitges-Serra, 2007) y en la actualidad, en el HPP ha demostrado su superioridad al resto de técnicas. Evita en gran medida el traumatismo quirúrgico, los inconvenientes estéticos, la fibrosis y las adherencias que pueden dificultar posteriores intervenciones en la región cervical, además de reducir el tiempo quirúrgico, las complicaciones y puede realizarse bajo anestesia local (Udelsman, Lin, & Donovan, 2011).

Un avance en la cirugía mínimamente invasiva del HPP ha sido motivado por la aparición de las sondas de detección gamma intraoperatorias, desarrolladas fundamentalmente a partir de los éxitos de la cirugía radiodirigida en la biopsia del ganglio centinela que permiten localizar el adenoma intraoperatoriamente. Su introducción en pacientes con HPP con identificación de la glándula patológica en estudio preoperatorio ha supuesto la aparición de la cirugía mínimamente invasiva radiodirigida (Prats et al., 2007). Un paso más en este sentido ha sido la adaptación de gammacámaras al proceso quirúrgico, las llamadas minigammacámaras, que permiten localizar de forma más precisa la zona de captación y la obtención de imágenes intraoperatorias (Rubello et al. 2006).

1. 3 EPIDEMIOLOGÍA

La historia natural desde el punto de vista de la salud pública del HPP no es bien conocida y tampoco su epidemiología (Rubin, Bilezikian, & McMahon, 2008).

En cuanto a la frecuencia de observación, el HPP ha pasado de ser una enfermedad extremadamente rara, a ser considerado como un trastorno endocrino bastante común. Se describió por primera vez en el año 1926 con la denominación de “osteítis fibrosa quística” y se mantuvo entre los años 1930 y 1940, como un trastorno poco frecuente en el que los hallazgos radiológicos eran tan característicos que los análisis bioquímicos eran requeridos únicamente para su confirmación (Silverberg & Bilezikian, 2001). Posteriormente en el año 1966, Oliver Cope aportó mayor conocimiento de la enfermedad tras realizar una amplia descripción de los enfermos afectados por HPP, presentando las características de su deterioro, entre las que se incluían las peculiaridades óseas (Akerstrom et al., 1986).

Aunque los textos coinciden en la opinión de que no se tiene verdadero conocimiento de la magnitud poblacional de la enfermedad, desde una perspectiva de salud pública, cada vez más, se reconoce, que el HPP no es una enfermedad tan rara como se creía hace unas décadas, por el contrario es más frecuente de lo que podría esperarse a la luz de lo descrito en la historia bibliográfica. Con frecuencia existe como una condición aparentemente leve e incluso asintomática, desprovista de las manifestaciones clínicas, renales o esqueléticas, que en ciertos casos pudieron producirse en tiempos pasados (H. Heath, Hodgson, & Kennedy, 1980).

En la actualidad se considera que el HPP ocupa, en cuanto a frecuencia, la tercera posición entre las endocrinopatías, precedida por la diabetes mellitus y el hipertiroidismo (Hawkins & Martínez, 2005).

No se dispone de suficientes estudios poblacionales y epidemiológicos que permitan conocer las características epidemiológicas del HPP, los

factores de riesgo y los determinantes en él implicados (H. Heath et al., 1980). Las referencias sobre la estimación de la magnitud del problema, incidencia, prevalencia y distribución, citadas en la bibliografía proporcionan tasas de HPP discordantes y cambiantes, tanto a lo largo del tiempo, como en las diferentes localizaciones geográficas en las que se han llevado a cabo los estudios; que en su mayoría son de ámbito clínico y hospitalario y no permiten inferir la dimensión poblacional de la enfermedad. Con frecuencia los trabajos concluyen que es difícil estimar la verdadera frecuencia y distribución de la enfermedad y conocer los factores determinantes que explican su epidemiología (Heath, Hodgson, & Kennedy, 1980; Mollerup, Bollerslev, & Blichert-Toft, 1994; Silverberg & Bilezikian, 2001).

Parece que la enfermedad se manifiesta con mayor sintomatología en Latinoamérica y en Asia que en Europa y Norteamérica (Rubin, Bilezikian & McMahon, 2008).

Es bastante común que el HPP sea diagnosticado por casualidad o que se descubra por los procedimientos diagnósticos de cribado, por hallazgos analíticos de rutina en la medición del calcio sérico y las subsiguientes investigaciones clínicas realizadas, las cuales han dado como resultado una mayor identificación de patología oculta y con ello un considerable aumento de la incidencia y de la prevalencia del HPP en las últimas décadas. De tal manera que en la actualidad se considera que la forma más frecuente es la asintomática (Villabona, 2009).

El gran cambio en la estimación de la incidencia del HP se produjo al final de los años 1960 y principios de 1970, por la introducción de los “multianalizadores” (Heath 1989; Trigonis et al. 1983).

El aumento actual de incidencia de osteoporosis también ha estimulado el interés por el estudio de las glándulas paratiroides y de los conflictos existentes entre el hueso y la hormona paratiroidea (Arora, Tolley, & Tuttle, 2010).

Por lo anteriormente dicho, se puede afirmar que la magnitud del problema real, desde el punto de vista de la salud pública, es mayor que la esperada (Albright & Reifstein 1948; Heath et al. 1980; Trigonis et al. 1983). La disponibilidad de pruebas diagnósticas económicas y precisas

aplicables a la determinación del calcio sérico, es responsable, al menos parcialmente, del incremento en el diagnóstico del HPP en los países desarrollados. La valoración de la frecuencia poblacional de la morbilidad relacionada con las glándulas paratiroides se corresponde con la disponibilidad y utilización sistemática de técnicas de detección, las cuales dependen, en definitiva, de la cartera de prestaciones y de la oferta de servicios de los sistemas y administraciones sanitarias.

Es evidente que en conexión con la capacidad de detección precoz se encuentran las posibilidades de control de las enfermedades paratiroides, de sus consecuencias médicas que en último término repercuten en la salud de la población.

El HPP es una enfermedad que se produce a lo largo de la vida, pero con picos de presentación en las edades medias. Es relativamente común en la edad media y en la vejez y conlleva importantes repercusiones económicas, no valoradas en nuestro entorno (Heath, Hodgson, & Kennedy, 1980).

El trabajo realizado por Heath y otros autores en el año 1980 presenta con claridad los cambios en la estimación de la frecuencia de la enfermedad. Durante un periodo de tiempo comprendido entre 1965 y 1974 la incidencia media estimada es de $7,8 \pm 1,2$ (desviación estándar), casos por 100.000 habitantes-año. Sin embargo, tras incorporar rutinas de valoración del calcio sérico, a partir de 1974, se observó que la incidencia media anual alcanzaba un valor de $51,1 \pm 9,6$ casos por 100.000 habitantes-año en población general, y un valor de 10 casos por 100.000 habitantes en población menor de 39 años. La incidencia aumentaba con la edad, de manera que en mayores de 60 años ascendía a 188 casos por 100.000 habitantes-año en las mujeres y 92 casos por 100.000 habitantes-año en varones. Al final del periodo de estudio, en el año 1976, la incidencia media anual publicada era de $27,7 \pm 5,8$ casos por 100.000 habitantes-año, cifras que los autores consideran aplicables a la población de EEUU. Se evidencia con mucha claridad el efecto de la atención diagnóstica en la eclosión de la enfermedad oculta del HPP (Heath, Hodgson, & Kennedy, 1980).

S. J. Silverberg y J. P. Bilezikian en el año 2001 publican que la proporción de población afectada por esta enfermedad en un momento dado a lo

largo del tiempo es aproximadamente 1/100, 1/1.000 habitantes (Silverberg & Bilezikian, 2001).

J. T. Adler y colaboradores en 2008 publicaron que en EEUU se diagnosticaban unos 100.000 casos nuevos cada año y que el HPP tenía una frecuencia de presentación que oscilaba entre el 0,5% y 1% de la población general de EEUU (Adler, Sippel, & Chen, 2008).

Arora en el año 2010 también publicó que la incidencia anual acumulada estimada en EEUU era del 0,1% de la población y que afectaba con preferencia a las mujeres: 1/500 mujeres, mientras que la proporción en hombres era de 1/2.000 por año (Arora et al., 2010).

Heath y otros autores en el año 1980 y Arora en el año 2010 coinciden en la estimación de que la prevalencia en EEUU es superior a un millón de casos de HPP (Heath, Hodgson, & Kennedy, 1980; Arora, 1992).

F. Hawkins y G. Martínez Díaz-Guerra consideraron en 2005 que la incidencia estimada de HPP era de 4/100.000 habitantes-año (Hawkins & Martínez, 2005). Publicaron que la enfermedad suele presentarse en adultos de más de 45 años, con mayor frecuencia en la 6ª década de la vida y en las mujeres, (2-3:1), en especial en la primera década después de la menopausia (50-60 años). Debido, según las explicaciones más aceptadas, a la caída de los niveles estrogénicos (Silverberg & Bilezikian, 2001). El aumento de la reabsorción ósea que se observa en la menopausia podría favorecer la manifestación de una hiperactividad paratiroidea latente. Se cree que menos del 10% de los casos son familiares. En el año 2012 los mismos autores consideran que la incidencia ha disminuido a 3-4 casos por 100.000 habitantes-año, debido a la mejor nutrición en vitamina D (Hawkins & Martínez, 2012).

Prats y colaboradores en 2007 afirmaron que la incidencia era de 25-50 casos/100.000 habitantes-año, con predominio tanto en el sexo femenino, en la edad comprendida entre los 30 y 70 años, como de la forma esporádica de presentación, que se identifica en el 85-90% de los casos (Prats et al., 2007).

Un informe sobre población hospitalizada en Suecia muestra una prevalencia muy alta de 520 casos por 100.000 personas adultas,

trabajadoras (Christensson, 1976). La incidencia aumenta con la edad y alcanza, según el estudio citado, un valor de 188 y 92 casos por 100.000 mujeres y varones, mayores de 60 años respectivamente.

En el desarrollo del HPP no se han establecido definitivamente los factores determinantes, aunque se han relacionado factores de riesgo que podrían estar implicados:

- La influencia de la deficiencia hormonal estrogénica (Silverberg & Bilezikian, 2001; Hawkins & Martínez 2005; Hawkins & Martínez 2012).
- Los mecanismos hormonales que intervienen en la regulación del calcio.
- Los antecedentes y la historia familiar (Hawkins & Martínez, 2012).
- Los antecedentes étnicos o raciales. Los índices de masa ósea alcanzados en la edad adulta. Los hábitos de vida y la alimentación; consumo de tabaco, de alcohol, la realización de ejercicio físico.
- La vitamina D y su metabolismo (Hawkins & Martínez, 2012).
- La historia de irradiación del cuello y de la parte superior del tórax en los niños aparece en más del 15-25% de los pacientes afectados por HPP (Boostra & Jackson 1970; Heath et al. 1980).
- La terapia con yodo radiactivo por enfermedad tiroidea también ha sido relacionada (Mundy, Cove, & Fisker, 1980). Lo que nos inclinaría a pensar en una influencia iatrogénica.

Como se ha dicho al principio de este apartado, avanzar en la investigación epidemiológica permitiría un mejor conocimiento de la historia natural del HPP y de los cambios que experimenta y con ello aumentar las posibilidades de control. Permitiría también la identificación de grupos de población que requieren mayor atención, la identificación de síndromes y asociaciones clínicas relacionados, la detección de

Introducción. Epidemiología.

estados subclínicos y de anormalidades precursoras durante la patogénesis que pueden ofrecer oportunidades de prevención.

1. 4 ETIOLOGÍA

Respecto al origen del HPP existen 2 posibilidades: puede tener un origen hereditario o esporádico.

El adenoma único de paratiroides de aparición esporádica constituye la causa más frecuente dentro de las posibles que pueden producir este cuadro, y representa el 80-85% de los casos. Le sigue en frecuencia la hiperplasia de paratiroides con un 12-16% de incidencia (Hoodghe, 1992; Bilezikian, 2017). En un menor porcentaje de casos, el HPP puede ser originado por adenomas múltiples o adenomas dobles (2-5%) (Toft, 2000; Ferrer & Arroyo, 2002 Bilezikian, 2017), o incluso por un carcinoma paratiroideo, (0,5-2% de los casos) (McKeown, 1984; Bilezikian, 2017).

En la actualidad se considera que más del 10% de los pacientes con HPP tienen una mutación genética y se han descrito 11 genes relacionados con el HPP. Las alteraciones genéticas hereditarias más relevantes son las que afectan a los genes CASR, MEN1, RET y CDC73 (Thakker, 2016).

- Mutaciones del gen CASR:

Hiperparatiroidismo neonatal grave

Hiperparatiroidismo moderado autosómico dominante

- Mutaciones del gen MEN1:

Síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo I

- Mutaciones del gen RET:

Síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo IIa

- Mutaciones del gen CDC73:

Síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular

Hiperparatiroidismo aislado familiar: Este proceso puede estar causado por la mutación de los genes CASR, MEN1 y CDC73 (Thakker, 2016).

En el origen esporádico y en la herencia familiar la lesión que se produce en las glándulas paratiroides suele ser un adenoma. El HPP puede formar parte de los síndromes MEN I y IIa, en ambos casos la herencia es autosómica dominante y la etiología más frecuente es la hiperplasia de las glándulas paratiroides. El tipo I o síndrome de Wermer además del HP, se asocia a tumores de hipófisis, tumores de las células de los islotes pancreáticos, hipersecreción gástrica (síndrome de Zollinger-Ellison) y úlcera péptica. El tipo IIa o síndrome de Sipple además del hiperparatiroidismo, se asocia a feocromocitoma y a carcinoma medular de tiroides (Fitzpatrick, 1989). El tipo I, tiene una prevalencia aproximada de 1/35.000 habitantes y el 90% de los sujetos sufren HPP y suele manifestarse entre los 20 y los 40 años. El tipo IIa, tiene una prevalencia aproximada de 1/40.000 habitantes y la posibilidad de HPP, sin embargo, es del 40%; y suele encontrarse por la realización de la cirugía tiroidea (Dora, 2008).

1. 5 EMBRIOLOGÍA, ANATOMÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

1. 5. 1 Embriología

Las glándulas paratiroides evolucionan a partir del tercer y cuarto arcos branquiales del embrión. De la porción dorsal del tercer arco branquial derivan las paratiroides inferiores y de la porción dorsal del cuarto arco branquial las glándulas superiores. Del tercer arco branquial también deriva el timo pero de su porción ventral y de la porción dorsal del cuarto arco branquial también los lóbulos laterales de las glándulas tiroideas.

Sobre la 5ª semana de gestación empiezan a formarse unos pequeños nódulos en la parte dorsal de las bolsas faríngeas que serán el origen de las glándulas paratiroides y sobre la sexta semana empiezan a diferenciarse.

Cuando el embrión mide 13-14 mm, se produce un descenso de los arcos branquiales y las paratiroides superiores e inferiores migran con los cuerpos branquiales y el timo. El complejo paratiroides inferiores-timo se despegan de la pared faríngea y progresa hacia la región caudal y mediana y con la deflexión cervical se introducirá en el mediastino superior junto con el corazón y los grandes vasos.

En el embrión de 20 mm, la migración del timo genera su separación de las paratiroides inferiores, las cuales quedan en la región anterior o posterolateral de los polos inferiores de los lóbulos tiroideos o a nivel de los ligamentos tiroíticos. Las paratiroides superiores siguen la migración tiroidea y su descenso es corto. Quedan en contacto con la porción posterior del tercio medio de los lóbulos tiroideos. Las paratiroides superiores son cruzadas por las inferiores tras el descenso paratímico (Abboud 1996; Cummings, 2005; Loré & Medina, 2007).

Cuando existen glándulas supernumerarias provienen probablemente de la división de los primordios de las glándulas originales. La ausencia de

Introducción. Embriología, anatomía y anatomía patológica.

glándulas es consecuencia de la falta de diferenciación de uno de los primordios o bien de la atrofia de una glándula en etapas iniciales del desarrollo.

Si durante el descenso de las estructuras, las glándulas no se separan adecuadamente se producirán las ectopias que pueden localizarse en posiciones retroesternales, tímicas e incluso junto al esófago. Las paratiroides superiores son las que con mayor frecuencia presentan ectopias en el lóbulo tiroideo y mediastino posterior pero son las inferiores las que con mayor frecuencia presentan ectopias a nivel del mediastino anterior y del timo (Moore & Persaud, 2006).

Las células principales se diferencian durante el periodo embrionario y comienzan a ser funcionales durante este periodo para regular el metabolismo fetal del calcio. Las células oxifílicas se diferencian entre los 5 y 7 años de vida.

1. 5. 2 Anatomía

La PTH se produce en las glándulas paratiroides que en los humanos son cuatro en el 84% de los casos. No en todos los mamíferos es así, alrededor de un 13% tienen más de cuatro glándulas y un 3% tiene tres.

Morfológicamente el 80% de las glándulas son ovaladas, el 11% alargadas, el 5% bilobuladas y el 1% multilobuladas.

El color es pardo rojizo o pardo amarillento según la relación entre parénquima y estroma, que principalmente es grasa, la vascularización y la cantidad de células oxifílicas (Akerström 1984; Loré & Medina 2007).

El tamaño varía desde aproximadamente 5 x 3 x 1 mm hasta 8,3 x 4,4 x 1,8 mm.

El peso medio de una glándula paratiroides es inferior a 50 mg en el ser humano; se ha registrado que la normalidad varía de 40 hasta 60 mg, pero se han hallado glándulas más pequeñas incluso de 7 mg. El peso combinado de todas las glándulas en un varón es de aproximadamente

120 mg, mientras que en las mujeres es de 145 mg (Grimelius et al. 1981; Abboud 1996; Cummings 2005; Sitges-Serra & Sancho 2009).

El 84% de las personas tienen 4 glándulas paratiroides: 2 superiores y 2 inferiores. La ubicación topográfica de las paratiroides superiores es más o menos estable. El 77-85% contactan con la cápsula tiroidea. El territorio de las paratiroides inferiores está más extendido, su localización es más variable. En el 50-61% de los casos se ubican en la cara posterior, lateral o anterior de los polos inferiores de los lóbulos tiroideos (Cummings 2005; Sitges-Serra & Sancho 2009).

Las glándulas paratiroides están cubiertas por una extensión de la fascia pretraqueal formando una pseudocápsula, esto permite diferenciar las paratiroides de los nódulos tiroideos (Cummings 2005).

Las ubicaciones ectópicas congénitas de las paratiroides superiores, son raramente ectopias mayores o graves. En el 12-13% de los casos las glándulas están en la cara posterior del polo superior del lóbulo tiroideo, en situación latero-cricoidea, latero-faríngea o inter-crico-tiroidea. En el 1-4% de los casos tienen franca ubicación posterior, retrofaríngea o retroesofágica y de manera excepcional, menos del 1%, se hallan encima del polo superior del lóbulo tiroideo. Sin embargo, las paratiroides inferiores parecen restringirse a un determinado plano delimitado superiormente por el cruce de la arteria tiroidea inferior y el nervio laríngeo recurrente, pero inferiormente pueden prolongarse hacia el mediastino, inmersas en tejido célula-adiposo; por ende, su territorio de ectopia es más extenso que el de las paratiroides superiores y su localización es más variable (Abboud, 1996; Cummings, 2005; Sitges-Serra & Sancho 2009).

Diversos estudios que describen la vascularización de las glándulas durante las paratiroidectomías y las tiroidectomías, así como tras disecciones en cadáveres, han permitido establecer que entre el 80 y el 85% de las glándulas paratiroides tienen irrigación por una sola arteria, rama de la arteria tiroidea inferior. De ella derivan el 80-86% de las arterias paratiroides superiores y el 90-95% de las arterias paratiroides inferiores. Otros estudios refieren que el 20% de las glándulas paratiroides inferiores son irrigadas por la rama posterior de la arteria tiroidea superior o por la arcada marginal posterior de Evans. También se

han descrito ramas anastomóticas entre las arterias tiroideas superior e inferior, así como entre la arteria tiroidea inferior y las arterias faríngeas, laríngeas, traqueales, esofágicas y bronquiales. El drenaje venoso sigue paralelo a los vasos arteriales y drena finalmente en el sistema yugular interno. Los vasos linfáticos drenan por el sistema de las glándulas tiroideas; sistema paratraqueal y cervical profundo (Abboud, 1996; Cummings, 2005).

En cuanto a la inervación de las glándulas paratiroides la información es escasa y poco mencionada. En todo caso parece corresponderse con las mismas fibras que inervan a la glándulas tiroides; fibras provenientes del simpático cervical y de los nervios laríngeo superior y recurrente (Abboud, 1996; Cummings, 2005).

1. 5. 3 Anatomía patológica

Las glándulas paratiroides se encuentran revestidas por una cápsula delgada de tejido conectivo que se prolonga hacia el interior formando septos que dividen la glándula en lóbulos. La distribución entre el parénquima y el tejido adiposo es desigual y variable. En ciertas zonas puede predominar el tejido adiposo y en otras el tejido parenquimatoso (Loré & Medina, 2007).

En el adulto, las glándulas paratiroides se componen de células principales, células oxifílicas, células claras, tejido graso y estroma fibroso que generalmente es delgado y delicado. Hay una relación 1:1 entre células y grasa como composición de las glándulas, sin embargo muchos estudios han indicado que el contenido en grasa puede ser inferior al 50%, llegar incluso hasta un 10%, en la mayoría de los pacientes sanos. De hecho, se menciona que aproximadamente un 17% de contenido graso en las glándulas se considera normal.

En las glándulas paratiroides se distinguen células principales, claras y oxifílicas, que bien podrían ser expresiones morfológicas diferentes de un mismo grupo celular. Las células principales son poliédricas, pobremente definidas, con el citoplasma ligeramente eosinofílico, membrana nuclear agudizada, bien definida, con abundante cromatina nuclear y miden de 6

a 8 nm de diámetro. Las células claras son células principales con un contenido alto de glucógeno en su citoplasma.

Las células oxifílicas tienden desarrollarse alrededor de la pubertad, raramente durante la niñez. Su número se incrementa con la edad pudiendo formar nódulos microscópicos. Suelen a ser alargadas, con membrana celular bien delimitada, miden aproximadamente 10 nm de diámetro, tienen un núcleo picnótico y su citoplasma es eosinófilo y granular.

Tras una tinción con hematoxilina-eosina, las células principales representan el agrupado celular predominante de las paratiroides y hasta un 80% de éstas contiene al menos una pequeña cantidad de grasa en su interior (LiVolsi & Baloch 2004; Cummings, 2005).

Adenoma de glándula paratiroides

El adenoma paratiroideo típico es un nódulo blando, bien delimitado, rodeado de una cápsula fina. Suele afectar a una única glándula, manteniéndose las glándulas restantes de tamaños normales o incluso disminuidas de tamaño como resultado de la retroalimentación inhibitoria por las concentraciones elevadas de calcio sérico. La mayoría pesan entre 0,5 y 5 gramos. Microscópicamente se componen de células principales y también están presentes algunos nidos de células oxifílicas.

Con frecuencia es visible una banda de tejido paratiroideo comprimido normal no neoplásico, generalmente separado por una cápsula fibrosa, en el borde del adenoma. Esto constituye un control interno útil, dado que las células principales del adenoma son mayores y muestran un tamaño nuclear mayor que las células principales normales. Es frecuente encontrar núcleos atípicos y pleomórficos dentro de los adenomas, denominados atipia endocrina, que no deben ser interpretados como criterio de malignidad. Contrariamente al parénquima paratiroideo normal, el tejido adiposo destaca poco dentro de los adenomas (Maitra, 2008).

Hiperplasia de glándula paratiroides

La Hiperplasia de glándula paratiroides puede aparecer de forma esporádica o como lesión procedente de herencia familiar. También puede darse como consecuencia de otras enfermedades como sucede en el hiperparatiroidismo secundario y terciario.

Existen dos variantes histológicas: hiperplasia de células principales que es más frecuente e hiperplasia de células claras, que es más rara. En esta situación las cuatro paratiroides muestran un agrandamiento similar aunque cuando la hiperplasia es de células principales es más frecuente que el crecimiento sea desigual y que las glándulas inferiores sean de mayor tamaño. Su peso en conjunto puede llegar a los 20 gramos.

Histológicamente se encuentra una forma de hiperplasia difusa de células principales con poco tejido graso y contenido lipídico intracelular disminuido. A diferencia de los adenomas no existe en estos casos un reborde de tejido paratiroideo normal. También puede haber una hiperplasia nodular de células principales y nódulos acidófilos (Loré & Medina, 2007).

Carcinoma de glándula paratiroides

Los carcinomas paratiroides suelen ser tumores grisáceos, firmes y duros, que se adhieren al tejido circundante como resultado de fibrosis y del crecimiento infiltrante. Intraoperatoriamente, una glándula paratiroides fibrosa y adherente suele ser la clave para que el cirujano sospeche un carcinoma. Los carcinomas paratiroides son mayores que los adenomas y casi siempre pesan más de 5 gramos; en ocasiones exceden los 10 gramos. Al igual que los adenomas, los carcinomas paratiroides son trastornos propios de una sola glándula y en la mayoría de los casos predominan las células principales.

Las características citológicas y la actividad mitótica pueden ser bastante variables, mostrando bastante solapamiento con los adenomas; por tanto ningún elemento aislado puede ser lo suficientemente fiable para diagnosticar los carcinomas paratiroides. Las células tumorales son más

Introducción. Embriología, anatomía y anatomía patológica.

grandes que las células principales normales, sus núcleos son entre redondos y ovalados y en ocasiones tienen un marcado polimorfismo con cromatina densa y nucléolos prominentes. Las células de los carcinomas paratiroides tienen una disposición trabecular irregular divididas por bandas fibrosas gruesas compuestas por colágeno y poca celularidad.

Los únicos criterios válidos de malignidad son la diseminación metastásica y la adherencia e invasión capsular, vascular, de nervios y de los tejidos circundantes. Las metástasis más comunes se localizan en los ganglios linfáticos cervicales, en el pulmón, en los huesos y en el hígado (Loré & Medina, 2007).

1. 6 METABOLISMO Y FISIOPATOLOGÍA DEL HIPERPARATIROIDISMO

1. 6. 1 Metabolismo del hiperparatiroidismo

Calcio

El calcio es el principal componente del esqueleto humano y es el quinto elemento más abundante del cuerpo, tras el oxígeno (65%), el carbono (18%), el hidrógeno (10%), el nitrógeno (3%) y seguido por el fósforo que supone el 1%. Todas sus funciones en el organismo se pueden agrupar en 2 grandes bloques: la función mecánica en el esqueleto, y la coordinación metabólica y neuromuscular (Córdova, 2003).

El calcio plasmático se encuentra en 3 situaciones posibles: ionizado, unido a proteínas o formando complejo con citratos y otros aniones plasmáticos. El 50% del calcio plasmático es calcio libre ionizado, el 40% está unido a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina y el 10% restante ligado a aniones.

Existen 2 métodos de laboratorio para el estudio del calcio plasmático: la medición del calcio iónico y la medición del calcio sérico total.

La medición calcio sérico total es el método menos costoso y más práctico. Las cifras de referencia y los rangos varían en cada laboratorio pero se considera que existe hipercalcemia cuando se obtienen cifras mantenidas de calcio superiores a 10,3 mg/dl. Para su estudio, se tiene que corregir con los valores de proteínas totales o de la albúmina (Rude, 1996). Si existe una variación de los valores de proteínas totales o de la albúmina se deben aplicar fórmulas de corrección que también son diferentes en cada caso (Marcus, 1989). Se considera que la corrección a través de los datos de la albúmina es más exacta.

- Corrección con proteínas totales:

$$\text{Ca}_{\text{real}} = \text{Ca}_{\text{total}} / (0,55 + \text{Proteínas totales} / 16)$$

- Corrección con albúmina:

$$\text{Ca}_{\text{real}} = \text{Ca}_{\text{total}} - 0,8 \times (\text{Albúmina} - 4.0)$$

La medición de calcio sérico ionizado es más exacta pero requiere unas condiciones que la hacen poco práctica. La concentración media de calcio plasmático libre ionizado normal, es de aproximadamente 4,7 mg/dl; con un rango que varía entre 4,4 y 5,1 mg/dl. Para su estudio, el análisis de la muestra debe ser inmediato y debe obtenerse de forma anaerobia. Esto es así porque en el HPP puede haber una acidosis hiperclorémica leve y las fracciones ionizada y unida de calcio sérico se ven directamente influidas por el pH plasmático. Por cada cambio de 0,1 unidades de pH, hay un cambio inverso de 0,2 mg/dl en la concentración sérica de calcio ionizado (Rude, 1996; Marcus, 1989).

Paratohormona (PTH)

La PTH se forma en las células principales de las glándulas paratiroides y se almacena en gránulos junto a otra proteína llamada “proteína secretora paratiroidea”. Su gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 11, concretamente 11p15.3-p15.1 (“PTH gene,” 2017). La forma secretada tiene 84 aminoácidos cuando el producto original del gen tiene 115. Su secreción tiene un ritmo circadiano con mayor volumen durante la noche; aun en situaciones de hipocalcemia existen pequeños pulsos de secreción. Concentraciones suprafisiológicas de calcio ionizado y de calcitriol (1,25 (OH)₂D₃) inhiben la transcripción del gen de la PTH. Su vida media en la circulación sanguínea es menor de 5 minutos aunque algunos de sus fragmentos pueden permanecer 50 minutos en sangre.

Introducción. Metabolismo y fisiopatología del HP.

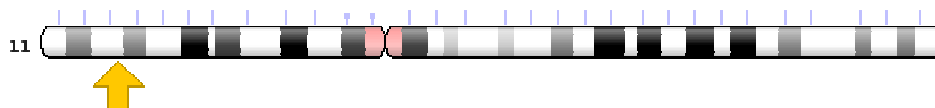


Figura 1. Localización del gen de la PTH en el cromosoma 11

La PTH a su paso por el hígado y por el riñón sufre roturas que dan lugar fragmentos que contienen la región aminoterminal (1-34), la región media (44-48) o la región carboxiloterminal (53-84). La PTH intacta y el fragmento aminoterminal tienen actividad en el riñón de igual potencia, pero solo el fragmento aminoterminal tiene efecto sobre el esqueleto (Córdova, 2003).

La PTH tiene tres lugares principales de acción: hueso, riñón y tracto digestivo porque son los tejidos que controlan más directamente la homeostasis del calcio en el compartimento extracelular. La acción sobre el hueso es lenta pero potente, en cambio la renal es rápida pero limitada. El efecto sobre el tracto digestivo es indirecto a través de la vitamina D (Córdova, 2003).

En épocas anteriores los métodos de detección no eran selectivos y detectaban la PTH intacta y fragmentos inactivos. Eso daba lugar a errores porque en situaciones de hipercalcemias no hiperparatiroideas, las glándulas paratiroides continúan liberando fragmentos inactivos, que si coinciden con estados de disminución del filtrado glomerular, los fragmentos inactivos se acumulan (Potts, 1990; Endres, D. B. Villanueva, R. Sharp, 1989).

Actualmente se emplea el método inmunorradiométrico (IRMA) que utiliza 2 anticuerpos de forma no competitiva, de los cuales uno está marcado radiactivamente y tiene la ventaja de ser más rápido, preciso. Se fija en la PTH intacta en 2 regiones y junto al otro anticuerpo forma un complejo a modo de sándwich (Endres, D. B. Villanueva, R. Sharp, 1989; Potts, 1990).

Fosfato

La mayor parte del fosfato (85%) se encuentra en el esqueleto en asociación con el calcio formando la parte mineral inorgánica del hueso. El 15% restante se encuentra distribuido por el cuerpo formando compuestos fosforilados de macromoléculas como son los fosfolípidos, las fosfoproteínas, los productos intermedios de la glucosa y los ácidos nucleicos. La concentración de fosfato en sangre es más variable que la de calcio pero también tiene 3 fracciones posibles: ionizado, unido a proteínas o formando complejos con el calcio, el magnesio o el sodio.

El fosfato está íntimamente relacionado con el metabolismo del calcio y sus concentraciones en sangre y en riñón influyen en el transporte renal de calcio. También estimula la secreción de PTH probablemente por la hipocalcemia que produce (Córdova, 2003).

Vitamina D

La vitamina D se obtiene a través de 2 mecanismos: sintetizada por nuestro organismo o ingerida en la dieta. El cuerpo humano sintetiza la vitamina D a partir del colesterol y para poder hacerlo necesita los rayos ultravioletas, por lo que la reacción se lleva a cabo en la piel. Se acumula en el hígado y en el tejido adiposo hasta varios meses. Su vida circulante es de 2 semanas, aunque la de sus metabolitos es inferior. Al pasar por el hígado sufre una hidroxilación y cuando llega al riñón vuelve a hidroxilarse pero con diferentes opciones y resultados. La hidroxilasa renal es regulada al alza por la PTH e inhibida por niveles altos de fósforo.

Sus acciones tienen diana en el riñón, intestino y hueso. En los dos primeros aumenta solo la absorción de calcio y en el intestino de calcio y también de fosfato, y en el hueso induce la mineralización de la matriz ósea (Córdova, 2003).

Calcitonina

La calcitonina es secretada principalmente por las células C parafooliculares tiroideas, aunque también puede ser secretada por células del timo, las de la médula suprarrenal y la hipófisis. Tiende a disminuir la concentración plasmática de calcio aumentando la captación celular, la excreción renal y la formación de hueso. También disminuye las concentraciones de fosfato (Córdova, 2003).

1. 6. 2 Metabolismo mineral

El equilibrio mineral está determinado por las concentraciones circulantes de PTH, vitamina D y en menor grado calcitonina, que actúan sobre órganos efectores: hueso, riñón e intestino, y regulan el calcio y el fósforo.

Las glándulas paratiroides perciben la disminución del calcio plasmático y liberan PTH que aumenta el recambio esquelético con osteólisis. Si la hipocalcemia no revierte, se secreta más PTH aumentando la reabsorción renal y la absorción intestinal de calcio. Si persiste la situación, se estimula la reabsorción de calcio a partir de la matriz mineral del esqueleto activando los osteoclastos. Una vez la concentración de calcio es normal se vuelve a la secreción basal de PTH.

Si lo que sucede es que el calcio plasmático aumenta, se libera calcitonina con la intención de inhibir la osteólisis y favorecer la excreción urinaria de calcio. Si la hipercalcemia no revierte, la calcitonina inhibe la reabsorción osteoclástica y se inhibe la secreción de PTH y de metabolitos activos de la vitamina D.

Los valores del fósforo varían en cada laboratorio pero se considera que cuando existe una fosforemia inferior a 2,5-2,7 mg/dl es indicativo de un incremento en la secreción de PTH.

1. 6. 3 Fisiopatología del hiperparatiroidismo

La concentración sérica de PTH refleja la función de las glándulas paratiroides y la excesiva producción de PTH, debida a los diferentes tipos del HP, causa una hipercalcemia secundaria.

La PTH también influye en el metabolismo del fósforo movilizándolo del hueso y disminuyendo la reabsorción tubular de fosfato, cuyo producto final es una hipofosfatemia. La hipofosfatemia contribuye a la hipercalcemia aumentando la síntesis de la forma más activa de la vitamina D (1,25(OH)2D) y aumentando la sensibilidad de los huesos a la PTH (Porter & Beers, 2006).

La excreción de calcio y fosfato por el conducto urinario es la causa de la formación de cálculos renales de fosfato y oxalato de calcio. El calcio también puede causar precipitaciones causando nefrocalcinosis asociada normalmente a infecciones.

Se estima que el valor normal del producto de las concentraciones del calcio y del fosfato es de 60 mEq/l; cuando el producto supera los 70 mEq/l empieza a haber una precipitación de cristales de fosfato y de calcio en los tejidos blandos. El efecto de la PTH a nivel renal sobre el fosfato es de gran importancia para evitar el aumento del producto de solubilidad. La precipitación de estos cristales acelera las enfermedades ateroscleróticas (Porter & Beers, 2006).

A nivel óseo el aumento de la liberación del calcio hace que exista una menor densidad a pesar del incremento compensatorio de la actividad osteoblástica. Por ello aparecen cambios resortivos subperiósticos, formación de quistes y actualmente en ocasiones, incluso fracturas.

No todos los pacientes reaccionan igual al exceso de PTH; un pequeño porcentaje no presenta afectación ósea ni renal, pero acusa las manifestaciones fisiológicas del estado hipercalcémico. Estos casos tienen tendencia a la formación de úlceras pépticas y a la aparición de pancreatitis calcificada.

La PTH además influye en el equilibrio ácido-base, incrementa la excreción urinaria de bicarbonato por lo que puede existir una acidosis

Introducción. Metabolismo y fisiopatología del HP.

metabólica hiperclorémica. Esto es indicativo porque otras alteraciones que cursan con hipercalcemia y disminución de PTH se produce una alcalosis metabólica.

Aunque en el momento del diagnóstico el hiperparatiroidismo no suele estar muy evolucionado, los marcadores de remodelación ósea pueden estar variablemente elevados. Tanto la fosfatasa alcalina como la hidroxiprolinuria (marcadores de reabsorción ósea) están elevadas. La fosfatasa alcalina y la osteocalcina séricas elevadas indican un aumento de la actividad osteoblástica.

1. 7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del HPP han cambiado desde que se incluye las determinaciones de calcio en los controles rutinarios sobre la población. Antaño era clásica la grave afectación renal en forma de litiasis, y la afectación ósea con osteítis fibrosa quística; en la actualidad, en el momento del diagnóstico el 80% de los pacientes presentan una clínica inespecífica o inexistente (Heath et al. 1980; Mollerup 1994).

1. 7. 1 Clínica debida al aumento de la PTH

Trastornos renales

Las principales manifestaciones renales del HPP son la **nefrolitiasis cálcica recurrente** y la **nefrocalcinosis**, ambas secundarias a la precipitación de oxalato y fosfato cálcico en el epitelio tubular y en el intersticio renal.

Hoy en día, los cálculos renales se presentan solo en el 15-20% de los enfermos con HPP, pero sigue siendo el síntoma más frecuente en menores de 60 años (Hawkins & Martínez, 2012) y más de un 30% de los pacientes asintomáticos tienen alguna disfunción renal como incapacidad para la concentración de la orina (poliuria-polidipsia). Además existe una incapacidad para excretar ácidos, una acidosis hiperclorémica y una reducción en el aclaramiento de creatinina que puede desembocar en una insuficiencia renal crónica favorecida por los continuos episodios de sobreinfección (Mollerup & Lindewald, 1999). La litiasis renal, presente en los enfermos con HPP, no está asociada necesariamente a hipercalciuria; se piensa que coinciden otros factores implicados en la litogénesis.

Por último, es importante señalar que solo un 2-5% de los pacientes con litiasis renal presentan HPP, el cual suele tardar en diagnosticarse aproximadamente unos 3 años por término medio (Hawkins & Martínez, 2012).

Trastornos óseos

La **osteopenia difusa (densitométrica)** es la alteración ósea más frecuente, es una manifestación subclínica que se encuentra en más del 30% de los enfermos, sintomáticos o no, y se pone de manifiesto radiológicamente como osteoporosis (Silverberg et al., 1995). La densitometría ósea manifiesta los efectos de la PTH sobre los huesos, más sobre el hueso cortical (radio) que sobre el trabecular (vértebras), aunque un 15% presenta osteopenia vertebral en el momento del diagnóstico.

La **osteítis fibrosa quística** era la forma clásica de afectación ósea en el HPP. Aparecían lesiones quísticas óseas que condicionaban dolores óseos, deformidades esqueléticas y fracturas, que en un principio se diagnosticaban erróneamente como “reumatismo”, gota o incluso “ciática”. Actualmente es poco frecuente, (menos del 10% de los pacientes) y solo es evidente en las situaciones más desarrolladas de HPP.

En radiografías la osteítis fibrosa quística se manifiesta por la presencia de desmineralización ósea, erosión de la cortical ósea externa, en el cráneo imagen en “sal y pimienta”, o resorción subperióstica en las falanges medias y terminales de las manos, sínfisis del pubis, sacroilíacas y tercio distal de la clavícula. Hay fracturas patológicas y lesiones quísticas óseas. Estas lesiones quísticas pueden ser quistes óseos verdaderos o los “tumores pardos”, que en la imagen radiológica son iguales pero histológicamente no. Los “tumores pardos” remiten con la corrección del HPP. Sin embargo, no es así en el caso de los quistes, al igual que ocurre en la lámina dura dental cuya afectación no mejora tras la paratiroidectomía (Hawkins & Martínez, 2012).

1. 7. 2 Clínica debida a la hipercalcemia

Trastornos neuromusculares y psiquiátricos

El 70-80% de los pacientes con HPP presenta **fatigabilidad y astenia**, por lo que se pueden considerar la manifestación clínica más frecuente, principalmente sucede en la musculatura proximal de las piernas. En los

casos más evolucionados la hipotonía proximal se relaciona con atrofia muscular constatable por biopsia que muestra atrofia de fibras musculares y denervación (Patten et al., 1974).

Los cambios psiquiátricos secundarios a la hipercalcemia pueden ser múltiples, desde fallos de memoria hasta psicosis; pasando por confusión, irritabilidad emocional, ansiedad, depresión. Puede producirse también una alteración de la consciencia que puede comenzar con letargo y somnolencia y después evolucionar a estupor y coma (Solomon, Schaaf, & Smallridge, 1994). Según el tiempo de evolución y el estado del enfermo estas alteraciones no desaparecen con la regularización de las calcemias (Hawkins & Martínez, 2012).

Trastornos gastrointestinales

Los síntomas gastrointestinales del HPP varían desde la presentación de una clínica inespecífica con molestias abdominales, náuseas, vómitos o estreñimiento hasta úlceras pépticas y pancreatitis.

Se ha descrito que el estreñimiento y la atonía gástrica se dan en pacientes con larga evolución (Bringinghurst, Demay, & Kronenberg, 1998). Sobre la causa de las pancreatitis se han formulado hipótesis de que se producen por un depósito de calcio en los conductos excretores o alteraciones bioquímicas. Es sabido que la hipercalcemia estimula la secreción de gastrina y de ácido a nivel gástrico. Se estima una prevalencia de un 10-15% de enfermos con HPP con úlcera péptica; porcentaje mayor que el observado en el resto de población general, (5-10%) (Hawkins & Martínez, 2012).

Trastornos cardiovasculares

Los pacientes con hipercalcemia grave tienen mayor riesgo cardiovascular (Hawkins & Martínez, 2012).

El 50% de los enfermos con HPP tiene **hipertensión arterial** (Toft, 2000); frecuencia superior a la que existe en el resto de población general. No se

conoce bien el origen de esa relación. Inicialmente se pensó que podía ser nefrológico por una correlación existente entre la severidad de la hipertensión y la afectación renal, pero cuando se fue controlando el deterioro renal en estos pacientes y tras la paratiroidectomía se vio que la hipertensión no mejoraba, por ello se fue abandonando esa hipótesis. Además, no se han encontrado alteraciones bioquímicas asociadas, como variaciones de la renina o en la aldosterona en plasma, aunque todavía permanecen relaciones inexplicadas entre presión arterial media y el filtrado glomerular (D. A. Heath, 1989).

La hipercalcemia puede provocar **arritmias** o **alteraciones en el ECG** (acortamiento del intervalo QT, prolongación del intervalo ST). Igualmente, parece estar relacionada con calcificaciones en el músculo miocárdico, en las válvulas mitral y aórtica, en el engrosamiento de la carótida y parece que también favorece la aterosclerosis. La precipitación de los cristales de fosfato cálcico debido a los altos niveles de calcio y fosfato que existe en el HP, contribuiría a la aterosclerosis y aumentaría la morbi-mortalidad cardiovascular (Stefenelli et al. 1997; Toft 2000; Porter & Beers 2006).

Trastornos del metabolismo de los carbohidratos

Los enfermos con HP tienen un riesgo más elevado de desarrollar una **intolerancia a la glucosa** o **Diabetes Mellitus (DM)** que el resto de población general (Taylor & Khaleeli, 1997). El origen de este trastorno es atribuido a la hipercalcemia y a los niveles de PTH en sangre (Prager et al. 1983; Fadda et al. 1990; Valdemarsson et al. 1998).

En el 40-80% de los enfermos se desarrolla intolerancia a la glucosa y en un 7-16% aparece DM que aumenta hasta un 22% si se trata de enfermos mayores de 65 años. Por ello, en el manejo del paciente hiperparatiroideo debe estudiarse y descartarse esa posibilidad y más aún en mujeres mayores de 45 años (Kumar et al., 1994).

Trastornos osteomusculares y articulares

Un 7,5-18% de los enfermos presenta **condrocalcinosis** o pseudogota que sobretodo afecta a la rodilla (Chan et al. 1995; Richard Bringham et al. 2011). Otro trastorno importante son las **fracturas** espontáneas y las que ocurren ante mínimos traumatismos debidas al debilitamiento óseo (Córdova, 2003). También se han descrito osteoartritis degenerativas, sinovitis atraumáticas, periartrosis calcificante y calcificaciones ectópicas de articulaciones y tendones que junto a la condrocalcinosis producen rigidez, derrames articulares, impotencia funcional y avulsiones, características en las afectaciones del cuádriceps (Córdova 2003; Hawkins & Martínez 2012).

Otras manifestaciones

Otras localizaciones de posibles precipitaciones de cristales de calcio y fosfato se producen en la piel y en la córnea; la queratopatía en banda (Hawkins & Martínez 2012).

Crisis paratiroidea

La crisis paratiroidea constituye una situación especial con hipercalcemia que frecuentemente supera los **16 mg/dl** (4 mmol/L). Cursa con náuseas, fiebre, deshidratación acusada, anorexia, poliuria, insuficiencia renal y obnubilación progresiva que puede llegar al coma profundo. Puede aparecer en el contexto de una enfermedad intercurrente, tras el infarto de un adenoma o en el carcinoma paratiroideo y suele observarse en pacientes que muestran un perfil clínico con concentraciones de PTH muy elevadas, edad avanzada, sintomáticos, inmovilizados y con deterioro de la función renal. Exige una rápida corrección de las constantes fisiológicas, así como de la hipercalcemia y posteriormente correspondería la paratiroidectomía (Hawkins & Martínez 2012).

HPP Normocalcémico

Una forma especial de presentación es el denominado HPP «normocalcémico». En él existe un desarrollo clínico igual que el resto del HPP con la excepción de que sus niveles de calcio son normales. Hasta la actualidad no se ha encontrado una explicación convincente, pero un déficit asociado de vitamina D pudiera enmascarar la hipercalcemia. Dichos enfermos progresan a hipercalcemia en el 19% de los casos. El 40% desarrolla litiasis renal, hipercalcúria marcada y pérdida ósea con fracturas. Se ha demostrado que estas formas de HPP se benefician igualmente del tratamiento quirúrgico (Siperstein et al. 1992; Hawkins & Martínez 2012).

Para enfocar el tratamiento quirúrgico del HPP se deben considerar 2 situaciones clínicas: pacientes sintomáticos y pacientes asintomáticos. Siempre ha sido clara la indicación quirúrgica de los enfermos sintomáticos pero cuando se trata de los pacientes asintomáticos, las indicaciones han ido variando conforme se ha ido conociendo la enfermedad (Bilezikian et al., 2014; Udelsman et al., 2014). Estas situaciones se describen con más detalle en páginas posteriores correspondientes al apartado de tratamiento.

1. 8 DIAGNÓSTICO Y MÉTODOS DE LOCALIZACIÓN

En el diagnóstico del HP hay que diferenciar si se trata de primario, secundario o terciario, y si se trata del HPP, localizar la glándula que en la mayoría de casos origina la enfermedad. El diagnóstico del HPP ha cambiado radicalmente desde que en la población general se suelen hacer controles analíticos habituales, exista o no un hallazgo clínico que produzca la sospecha.

1. 8. 1 Diagnóstico del hiperparatiroidismo

El diagnóstico del HPP es bioquímico, el punto de partida es la identificación de un calcio plasmático elevado. La elevación simultánea de las concentraciones de calcio y elevación franca de la hormona paratiroidea en suero ofrecen los criterios diagnósticos del HP (Fuleihan, Silverberg, & Clifford, 2015). La clasificación de hiperparatiroidismo primario, secundario o terciario se hace junto con la situación patológica del paciente y otros valores analíticos relacionados con la función renal.

Otras alteraciones bioquímicas asociadas son acidosis metabólica, aumento del ácido úrico, incremento en los niveles de osteocalcina y de fosfatasa alcalina. A nivel urinario, hipercalciuria, aclaramiento del calcio/creatinina $> 0,01$ e incremento del aclaramiento del fósforo (Ferrer, 2002; Prats et al., 2007).

Los niveles de calcio en el HP son fluctuantes y se puede dar la situación de encontrar niveles altos de PTH con niveles altos o normales de calcio. Es por ello que se necesitan determinaciones de calcio en orina de 24 horas para diferenciar el HP de la hipercalcemia familiar benigna con hipocalciuria. Niveles superiores a 100 mg son diagnósticos para HP.

La hipercalcemia familiar benigna con hipocalciuria es una enfermedad genética. La mayoría de los casos son autosómicos dominantes y se produce una alteración del receptor medidor de calcio.

Ocasionalmente se puede encontrar niveles de calcio normales a pesar de ser un HPP y que no se corresponden con la elevación de PTH. El HPP normocalcémico todavía no es bien conocido actualmente. Los enfermos tienen niveles normales de calcio sérico ionizado o total, pero mantienen elevada la PTH sin causa conocida (J. P. Bilezikian, 2017).

Un detalle importante es la acidosis metabólica hiperclorémica ya que en otras situaciones de exceso de PTH, lo que existe es alcalosis metabólica hipercalcémica leve. Esto se debe a que la PTH disminuye el umbral tubular renal de bicarbonato y por tanto incrementa su excreción urinaria. La PTH también disminuye el umbral tubular renal para fosfato, así que puede existir una elevación en el cociente Cl/Po_4 .

Antaño, cuando la enfermedad tenía un curso más prolongado, los marcadores de remodelación ósea (piridinolinuria, fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina y osteocalcina) se alteraban francamente pero actualmente suelen estar normales o levemente alterados y pueden estar influidos por otras afecciones que aumenten la remodelación ósea, por lo que no tienen mucho uso en el diagnóstico (Ferrer, 2002).

1. 8. 2 Métodos de localización preoperatorios

Una vez establecido el diagnóstico de HPP se utilizarán las técnicas de imagen para la localización preoperatoria de la glándula o glándulas patológicas. En otras épocas existía controversia acerca de los estudios preoperatorios dirigidos a la localización paratiroidea e incluso era célebre la frase “el mejor estudio de localización ante una primera exploración en un paciente diagnosticado de HPP es localizar a un cirujano experimentado” (Doppman, 1986).

Arora y colaboradores explicaban elocuentemente que, según ellos, la localización preoperatoria de las glándulas paratiroides había sido el “*santo grial*” de la cirugía desde finales del siglo XIX (Arora et al., 2010). Ya en el año 2003, cuando se realizó una encuesta en la sociedad internacional de cirujanos endocrinos, el 59% utilizaba cirugía mínimamente invasiva, para lo cual era necesario haber localizado el adenoma con anterioridad (Prats et al., 2007).

Gammagrafía

La gammagrafía de paratiroides es uno de los dos pilares fundamentales en los que se basa la localización del adenoma de paratiroides y consecuentemente la cirugía mínimamente invasiva.

Desde el año 1964, en el que W. Di Giulio (Di Giulio & Beierwaltes, 1964) y autores publicaron que la ⁷⁵Se-seleniometionina se fijaba en las glándulas paratiroides, se sabe que captan varios radiotrazadores, aunque todavía no se ha desarrollado ninguno que tenga una fijación específica (Kettle & O'Doherty, 2006).

Con la introducción de técnicas innovadoras con doble isótopo, los resultados mejoraron pero no se generalizó su uso hasta el desarrollo de la gammagrafía de sustracción ²⁰¹Talio-cloruro (²⁰¹Tl) y ^{99m}Tecnecio-pertecnato (Ferlin, Borsato, Camerani, Conte, & Zotti, 1983). Por otra parte solo se podían administrar pequeñas dosis para mantener unos niveles de radiación aceptables por lo que producían imágenes de poca calidad.

Gammagrafía con ^{99m}Tc-SESTAMIBI:

El ^{99m}Tc-SESTAMIBI (^{99m}Tc-metoxi-isobutil-isonitrilo) es un isótopo que se utilizaba como alternativa al cloruro de Talio-²⁰¹ en la valoración de la cardiopatía isquémica. Se comenzó a utilizar en el proceso diagnóstico de tumores que se estudiaban con cloruro de Talio-²⁰¹. En 1989 A. J. Coakley y colaboradores (Coakley, Kettle, Wells, O'Doherty, & Collins, 1989), publicaron la primera utilización para el estudio de las glándulas paratiroides, pero fue en el año 1992 cuando R. Taillefer y colaboradores (Taillefer, Boucher, Potvin, & Lambert, 1992), desarrollaron la técnica que se utiliza actualmente de doble fase. El procedimiento consiste en la obtención de una imagen precoz a los 5-10 minutos y otra tardía a las 2-3 horas después de la inyección y se basa en el tiempo diferente de "lavado" del ^{99m}Tc-SESTAMIBI en la glándula tiroides, que es más rápido que en las lesiones de las glándulas paratiroides (Ferrer, 2002; Prats et al., 2007).

En la aplicación de esta técnica se puede encontrar el inconveniente de que la captación asimétrica de las glándulas submaxilares conduzca a

confusión con glándulas ectópicas. Si el tamaño de la glándula es pequeño, y según el equipo que se utilice, podría dar como resultado una falsa identificación negativa. Los nódulos tiroideos benignos pueden ser causa de falsos positivos por eso es conveniente su detección anterior a la gammagrafía. Se puede realizar un estudio gammagráfico de la glándula tiroides para hacer una “sustracción visual” de la imagen tiroidea en la gammagrafía con 99mTc-SESTAMIBI (Prats et al., 2007).

Ecografía de alta resolución

La ecografía de alta resolución es el segundo pilar en el que se basa la localización prequirúrgica. Es uno de los métodos de localización “anatómicos” junto a la Tomografía Computerizada y la Resonancia Magnética (RM). Las paratiroides normales no se detectan ecográficamente por su pequeño tamaño y su localización adherida a la glándula tiroides. Las paratiroides patológicas tienen una ecogenicidad menor a la del tejido tiroideo y son nodulares con márgenes bien definidos.

La ecografía es una técnica de bajo coste, no invasiva, sencilla de realizar y fácilmente disponible, además sirve de guía a posibles biopsias o punción-aspiración con aguja fina (PAAF) y permite la visualización de las estructuras en diferentes proyecciones, pero tiene las limitaciones de que su resultado depende del médico que la realice e incluso del instrumental utilizado; tiene zonas de sombra acústica que no son accesibles y no le permiten detectar glándulas ectópicas. Si existe patología tiroidea asociada, como el bocio nodular, puede interferir la identificación adecuada, considerando un nódulo tiroideo como una glándula paratiroidea patológica. Por otra parte, en los casos de hiperplasia, las glándulas suelen tener un tamaño menor a 5 milímetros, por lo que son difíciles de detectar.

Se ha descrito que la sensibilidad de la ecografía y la gammagrafía conjuntamente alcanza el 88% (Prats et al., 2007).

Tomografía computerizada (TC)

La Tomografía Computerizada es uno de los métodos de localización “anatómicos” junto con la ecografía y la RM aunque ha ido perdiendo protagonismo respecto a la ecografía.

La TC es capaz de detectar glándulas situadas en lugares ectópicos, como ocurre en localizaciones mediastínicas, retroclaviculares, retroesofágicas o retrotraqueales, además proporciona información topográfica precisa de la localización del adenoma y de su relación con estructuras vecinas.

Sus principales inconvenientes son la irradiación del enfermo y que debe realizarse siempre tras inyección de contraste intravenoso. Elementos como vasos tortuosos, masas tiroideas o nódulos linfáticos, pueden confundirse con glándulas paratiroides patológicas. Además los tejidos blandos cambian su posición y configuración con la deglución y la posición que tiene el cuello en el momento de la exploración.

Esta prueba tiene una sensibilidad limitada, que varía entre el 40 y el 80% (Prats et al., 2007). Si se considera además su mayor coste y la necesidad de utilizar contraste intravenoso, se suman criterios que restringen las recomendaciones de utilización a las situaciones de alta sospecha de adenomas ectópicos o en los pacientes que han sido sometidos a cirugía del cuello previamente, en los cuales ofrece mayor precisión diagnóstica que la alcanzada con la ecografía (Larose, Whitaker, & Reba, 1970).

La TC adquiere mayor sensibilidad cuando se combina con la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT: single photon emission computed tomography) o con la tomografía de emisión de positrones (PET).

En la actualidad se está aplicando la TC en cuatro dimensiones que combina datos anatómicos y funcionales, y obtiene imágenes de cuatro periodos: precontraste, postcontraste inmediato, postcontraste temprano y postcontraste tardío. Las diferencias entre los periodos y las variaciones en la captación del contraste de las estructuras permiten diferenciar los adenomas paratiroides del tejido tiroideo y de los ganglios linfáticos. Las reconstrucciones de las imágenes permiten tener detalles anatómicos excelentes, por lo que ofrece mayor exactitud que la

gammagrafía y la ecografía. Su interpretación depende de la experiencia del Radiólogo. Se ha utilizado sobre todo en las reintervenciones, pero está aumentando su uso para las primeras indicaciones quirúrgicas (Moalem, 2017).

Resonancia magnética (RM)

La Resonancia Magnética es uno de los métodos de localización “anatómicos” junto a la ecografía y la Tomografía Computerizada. Su papel es muy similar a la TC: está indicada para localizar adenomas ectópicos. Da información topográfica precisa, pero algunas estructuras anatómicas pueden crear confusión en algunos casos; los tejidos blandos pueden cambiar su posición. Por otro lado, tiene otro inconveniente, su elevado coste.

Las glándulas paratiroides patológicas tienen una señal intermedia similar a la del músculo en secuencias T1 pero son brillantes en T2. El resalte en la secuencia T2 es útil para diferenciarlas del tejido tiroideo. Las secuencias en STIR están indicadas para el estudio de las glándulas ectópicas mediastínicas, porque hay que considerar que la grasa tímica es también brillante en T2 (Ferrer, 2002). La RM tiene una sensibilidad variable entre el 64 y el 88% (Prats et al., 2007).

Single photon emission computed tomography (SPECT) o tomografía computarizada de emisión monofotónica

La SPECT es una técnica de tomografía que utiliza rayos gamma producidos por isótopos radioactivos tales como el tecnecio 99m. El procedimiento es similar al de la PET, pero en el caso de la técnica SPECT, es el isótopo el que produce directamente el rayo gamma, mientras en la técnica PET el isótopo produce un positrón que después se aniquila con un electrón para producir los dos rayos gamma. Estos dos rayos gamma salen en direcciones opuestas y su detección simultánea permite localizar el isótopo de forma más precisa que en la técnica SPECT.

La prueba debe realizarse de forma precoz en el intervalo de los 60 primeros minutos posteriores a la inyección del radiotrazador (Pérez-Monte et al., 1996). Como se trata de una técnica tomográfica permite diferenciar los adenomas paratiroides de las lesiones tiroideas y los adenomas ectópicos.

La sensibilidad diagnóstica de la prueba SPECT es alta, puede llegar al 96% (Lorberboym, Minski, Macadziob, Nikolov, & Schachter, 2003), por ello algunos autores opinan que debe ser incluida en el estudio localizador preoperatorio y consideran que es especialmente útil en adenomas ectópicos, en patología tiroidea asociada, en enfermos sometidos a cirugía cervical previa, en HP persistente o recurrente y en las exploraciones con imágenes estáticas normales (Prats et al., 2007).

La SPECT puede asociarse con TC obteniendo así imágenes de fusión que proporcionan información anatómica y funcional.

Tomografía de Emisión de Positrones (PET)

La Tomografía de Emisión de Positrones es una técnica que no se ha utilizado mucho en la localización de glándulas paratiroides. Se puede utilizar 11C-metionina o fluorodeoxyglucosa (FDG). La 11C-metionina parece ser más ventajosa. Tiene una sensibilidad del 91% asociada a TC (Weber et al., 2013).

Algunos estudios utilizan la PET cuando la 99mTc- SESTAMIBI es negativa (Otto et al., 2004; Rubello et al., 2006). Actualmente se está publicando la aplicación del PET con 18F Fluorocholine (Kleinfen 2017).

1. 8. 3 Métodos de localización y estudios intraoperatorios

Existen dos pruebas intraoperatorias que son de utilidad durante el acto quirúrgico:

- La determinación de PTH intraoperatoria. Se ha llamado “biopsia bioquímica”. Se trata de una prueba analítica que valora el porcentaje de descenso de la PTH antes y después de la extirpación.
- Inyección de ^{99m}Tc - SESTAMIBI preoperatoriamente y localización de las glándulas patológicas intraoperatoriamente. Es lo que se llama cirugía radioguiada.

PTH intraoperatoria

La PTH intraoperatoria (PTHi) es una prueba analítica que mide los niveles séricos de PTH durante la intervención quirúrgica y puede usarse como una “biopsia bioquímica” que ayuda a determinar si ha sido extirpado todo el tejido paratiroideo hiperfuncionante. Los niveles séricos de PTH descienden de forma importante tras la extirpación de la glándula paratiroidea patológica porque la vida media de la PTH en sangre es de 2 a 5 minutos. Además, las glándulas normales, al estar suprimidas, no reaccionan de forma inmediata. Si no se produce la disminución de los niveles séricos de PTH, significa que no se ha eliminado todo el tejido patológico y se debe explorar el resto de las glándulas paratiroides.

Esta situación se hizo aplicable a la cirugía gracias al estudio de S. R. Nussbaum (Nussbaum, Thompson, Hutcheson, Gaz, & Wang, 1988) y fue mejorada para obtener los resultados en menor tiempo por G. L. Irvin (Irvin, Dembrow, & Prudhomme, 1993); de esta forma se puede saber si el tejido patológico es extirpado en el momento quirúrgico. Se considera que una disminución $\geq 50\%$ a los 10 minutos de la exéresis del tejido sospechoso revela la extirpación completa del tejido paratiroideo patológico.

La monitorización de PTH intraoperatoria es una herramienta útil para confirmar la adecuada resección del tejido paratiroideo hiperfuncionante y desde su aparición ha sido incorporada al tratamiento del hiperparatiroidismo, de hecho la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) recomienda el uso rutinario de la determinación intraoperatoria de PTH en la cirugía de HPP. La mayor parte de las veces las técnicas de imagen permiten definir la localización del adenoma único

Introducción. Diagnóstico y métodos de localización.

y realizar el planteamiento quirúrgico pero existe un porcentaje de casos en que esto no es posible. Por otro lado, la identificación de anomalías macroscópicas en la pieza resecada no excluye la existencia de anomalías de las otras glándulas e incluso puede existir de forma simultánea otro adenoma no detectado con las técnicas de imagen. A esto hay que añadir que la histología de la glándula resecada no es predictiva de la función secretora de las glándulas remanentes. El hecho de disponer de una técnica, en este caso de diagnóstico bioquímico, que indique la disminución de los valores de hormona paratiroidea circulante va a permitir al cirujano sopesar la resección completa y la extracción del tejido hiperfuncionante y apoya el acto quirúrgico en casos de que exista discordancia en las técnicas de imagen prequirúrgicas.

El uso del análisis de PTH intraoperatorio proporciona beneficios importantes en la cirugía del HP y el coste adicional que supone en la técnica quirúrgica se ve compensado por la seguridad de que el acto quirúrgico ha conseguido normalizar los niveles de PTH, por la posibilidad de limitar la resección a solo las glándulas hipersecretantes y permitir abordajes quirúrgicos unilaterales o incluso mínimamente invasivos.

Cirugía radioguiada

La cirugía radioguiada o cirugía radiodirigida consiste en la identificación y exéresis de tejidos patológicos gracias a la emisión de radiación gamma por radiofármacos que se administran al paciente previamente o durante el acto quirúrgico y que se fijan a dichos tejidos.

Un radiofármaco es una sustancia compuesta por un radioisótopo emisor de radiación, (en este caso Tc 99m), y un fármaco, el SESTAMIBI (análogo del potasio, que es captado por mitocondrias, muy abundantes en las células oxífilas de las paratiroides patológicas), que es el que hace que la sustancia tenga afinidad por determinados tejidos, en este caso las paratiroides.

La radiación del isótopo será captada por diferentes tipos de dispositivos:

Introducción. Diagnóstico y métodos de localización.

- Unos emiten una señal sonora: son las sondas gamma
- Otros proporcionan imágenes funcionales: minigammacámara

Sondas Gamma Detectoras

Son dispositivos detectores de radiación gamma. En función de la cantidad de radiación emitida proporciona un valor numérico y sonoro.

El problema de las sondas gamma, en la cirugía de paratiroides, es la existencia de una elevada actividad de fondo tiroidea, ya que esta glándula también capta el Tc99m- SESTAMIBI, lo que dificulta la localización de paratiroides patológicas y hace que la técnica requiera cierto nivel de adiestramiento.

Minigammacámara

Es una gammacámara en miniatura, que tiene un colimador (pin-hole), que se colocará sobre el enfermo y capta la radiación gamma, unida a un brazo articulado y un sistema informático que tratará la imagen. En las pantallas se puede ver el resultado de la gammagrafía.

Su movilidad permite que además de obtener imágenes en la proyección antero-posterior, que es la habitual y proporciona información sobre localización derecha o izquierda, y superior o inferior en relación al istmo tiroideo, obtenerlas en proyección lateral, lo que aporta información sobre profundidad y relación del adenoma con la cara posterior del tiroides.

Tiene varias ventajas frente a la Sonda Gamma, ya que no requiere la realización de imágenes eco-gammagráficas previas por parte del Servicio de Medicina Nuclear, proporciona imágenes (mucho más fáciles de interpretar que una señal sonora) y diferencia mucho mejor la actividad de la glándula paratiroides de la de fondo, permitiendo una mejor localización del tejido a extirpar.

Introducción. Diagnóstico y métodos de localización.



Imagen 4. Minigammacámara y puntero de bario.

1. 9 TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico del HPP mediante paratiroidectomía es la segunda cirugía endocrina más frecuente (Moalem, 2017) y, potencialmente, el único tratamiento definitivo (Infante, 2003). Las indicaciones de esta cirugía han ido variando con la evolución histórica de los conocimientos acerca de esta enfermedad. También existe tratamiento farmacológico que se utiliza en aquellos casos en los que la intervención quirúrgica no está indicada o no es posible.

1. 9. 1 Indicaciones

Como se ha explicado en el apartado de manifestaciones clínicas, en el HPP se dan 2 situaciones: pacientes sintomáticos y pacientes asintomáticos. Si bien en los enfermos sintomáticos el tratamiento de elección es quirúrgico, en los pacientes asintomáticos existe una serie de criterios que han ido evolucionando atendiendo a las recomendaciones de los sucesivos consensos celebrados sobre HPP, los cuales se resumen en la siguiente tabla 1, traída a nuestro texto de la publicación científica de J. P. Bilezikian y otros investigadores en el año 2014 (John P. Bilezikian et al., 2014):

Introducción. Tratamiento.

Guidelines for Surgery in Asymptomatic PHPT: A Comparison of Current Recommendations With Previous Ones ^a				
	1990	2002	2008	2013
Measurement ^b				
Serum calcium (>upper limit of normal)	1–1.6 mg/dL (0.25–0.4 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)
Skeletal	BMD by DXA: Z-score <−2.0 (site unspecified)	BMD by DXA: T-score <−2.5 at any site ^b	BMD by DXA: T-score <−2.5 at any site ^b	A. BMD by DXA: T-score <−2.5 at lumbar spine, total hip, femoral neck, or distal 1/3 radius ^b B. Vertebral fracture by x-ray, CT, MRI, or VFA
Renal	A. eGFR reduced by >30% from expected B. 24-h urine for calcium >400 mg/d (>10 mmol/d)	A. eGFR reduced by >30% from expected B. 24-h urine for calcium >400 mg/d (>10 mmol/d)	Previous fragility fracture ^c A. eGFR < 60 cc/min B. 24-h urine for calcium not recommended	A. Creatinine clearance < 60 cc/min B. 24-h urine for calcium >400 mg/d (>10 mmol/d) and increased stone risk by biochemical stone risk analysis ^d C. Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis by x-ray, ultrasound, or CT
Age, y	<50	<50	<50	<50

Tabla 1. Evolución de los criterios de indicación quirúrgica. Bilezikian et al. 2014

En nuestro trabajo hemos observado que a lo largo del periodo de estudio se han utilizado sucesivamente, como guía de derivación y valoración de indicación quirúrgica, en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Dr. Peset los consensos de los años 2002, 2008 y 2013. Además de los criterios recomendados se ha añadido otro criterio; la circunstancia de que exista un seguimiento difícil de los pacientes.

Se dispone además de tratamiento farmacológico indicado en aquellos casos de HPP en los que el tratamiento quirúrgico no es posible por diferentes situaciones o circunstancias, tales como (Iniesta, 2011):

- Rechazo de la cirugía
- Riesgo quirúrgico y/o anestésico inaceptable
- Persistencia o recurrencia del HPP sin posibilidades de nueva cirugía
- Normalización de la calcemia en espera de cirugía

Introducción. Tratamiento.

- Cáncer de paratiroides no resuelto (presencia de recidiva local y/o de metástasis no abordables mediante cirugía)

Los pacientes con HPP son objeto de atención mediante recomendaciones generales, que no constituyen un tratamiento farmacológico en sí mismas, pero sí que tienden a adoptar modificaciones en el estilo de vida, y con ellas a minimizar el deterioro causado por las alteraciones metabólicas asociadas al HP (Iniesta, 2011):

- Adecuada actividad física para minimizar la reabsorción ósea
- Ingesta hídrica adecuada (1,5 litros /día)
- Evitar el uso de medicamentos que produzcan elevación el calcio sérico, como Tiazidas y carbonato de litio.
- Ingesta adecuada de calcio (800-1.000 mg/día).
- Ingesta adecuada de vitamina D para evitar hipercalcemia o simulación de hipersecreción de PTH producidas por déficit de vitamina D, frecuente en los enfermos con HP. Se recomienda: 400 UI/ día para mujeres mayores de 50 años y varones mayores de 65 años, y 600 UI/día mujeres mayores de 65 años.

1. 9. 2 Tratamiento quirúrgico

Como ya se ha comentado, el tratamiento quirúrgico constituye hoy por hoy el único tratamiento curativo del HPP.

En cuanto a la técnica quirúrgica, en las hiperplasias la situación no ha cambiado mucho. En cambio en el caso del adenoma de paratiroides ha habido una importante evolución pasando de la exploración bilateral sistemática a la exploración unilateral, y últimamente se ha impuesto la cirugía mínimamente invasiva.

En la actualidad todas esas técnicas siguen en vigor, de modo que una no ha venido a sustituir a la otra, sino que se han ido añadiendo unas a otras ampliando el árbol de decisión de manera que el cirujano de paratiroides debe conocerlas y dominarlas todas (Ogilvie & Clark, 2005).

En cuanto a los resultados, la proporción de curación es similar en todas las técnicas, si bien no se puede decir lo mismo de las complicaciones y secuelas, que son menores y más leves conforme la cirugía es menos agresiva.

Se describe a continuación brevemente las esas técnicas.

Cirugía abierta (CA):

Se trata del abordaje tradicional. Clásicamente se basaba en la exploración cervical bilateral para la identificación de las cuatro glándulas paratiroides y la exéresis de aquellas glándulas aumentadas de tamaño. Algunos cirujanos preferían biopsiar todas las glándulas encontradas pero esa actitud aumentaba las cifras de hipoparatiroidismo postquirúrgico y se obtienen excelentes resultados sin la biopsia rutinaria de las glándulas normales (Oertli et al., 1995).

Dado que aproximadamente el 75-80% de los casos de HPP son debidos a un adenoma solitario, en estos casos, se opta por un abordaje unilateral del cuello guiado por las técnicas de localización preoperatoria y se realiza la exploración contralateral únicamente en los casos en los que se diagnostique una hiperplasia, en los pacientes con alto riesgo preoperatorio de hiperplasia y también en los casos en los que tras la exéresis del adenoma no haya descenso de la PTH intraoperatoria. La exploración unilateral disminuye el tiempo quirúrgico y la morbilidad, proporcionando los mismos resultados de éxito (Petti, Chonkich, & Morgan, 1993; Robertson, Johnson, Bolia, Iqbal, & Bell, 1996; Russell, 2004; Ryan, Eisenberg, Pado, & Lee, 1997; Song, Phillips, Edmond, Moore, & Clark, 1999; Worsey, Carty, & Watson, 1993).

En los adenomas, la intervención quirúrgica consiste en su extirpación y eventualmente en la realización de biopsia de una glándula normal para

Introducción. Tratamiento.

confirmación histológica de su normalidad, sin necesidad de biopsiar ninguna glándula más.

Cuando se trata de una hiperplasia son varias opciones terapéuticas a seguir:

Paratiroidectomía subtotal: Consiste en disecar las 4 glándulas paratiroides y respetar un fragmento aproximadamente del tamaño de una paratiroides normal (unos 50 mg) de la glándula con mejor aspecto macroscópico. El fallo principal de esta técnica es que puede quedar devascularizado el remanente paratiroideo y por tanto producirse un hipoparatiroidismo permanente.

Paratiroidectomía total con autoimplante: Se extirpan las 4 glándulas paratiroides y se implantan unos 10-12 fragmentos de unos 2 mm cada uno, de la paratiroides de aspecto más normal, en el músculo esternocleidomastoideo (ECM) o en el antebrazo. Así ante una recidiva, el acceso es más fácil (Rothmund, Wagner, & Schark, 1991).

Si no se encuentra el adenoma o falta por localizar alguna glándula, en el caso de las hiperplasias la búsqueda debe ser sistemática explorando el espacio retrofaríngeo y retroesofágico, el espacio retrotraqueal, la vaina carotídea hasta la altura de su bifurcación, la lengüeta tímica y el mediastino superior. Caso de que continúe sin encontrarse, se puede realizar timectomía y hemitiroidectomía porque existe la posibilidad de que se encuentre englobada en cualquiera de esas dos estructuras.

Cirugía mínimamente invasiva (CMI):

No hay consenso en la definición de cirugía mínimamente invasiva de las glándulas paratiroides (Moalem, 2017), sin embargo parece ser que la mayoría de cirujanos expertos coinciden en que se trata de intervenciones realizadas con incisión menor y con mínima disección (Fouquet et al., 2010).

Se han descrito diversas técnicas de CMI que se podrían sistematizar en 2; las que se realizan por vía endoscópica y las que no la utilizan.

Paratiroidectomía mínimamente invasiva endoscópica: Se pueden utilizar diferentes técnicas:

- CMI endoscópica.** Requiere la insuflación de dióxido de carbono en el cuello para crear un espacio de trabajo. Se puede practicar mediante un abordaje en línea media que permite la exploración de ambos lados del cuello o mediante un abordaje lateral localizado entre la vaina carotídea y los músculos prelaríngeos, que solo permite la exploración unilateral. Esta técnica es muy poco utilizada por los problemas que conlleva la insuflación de aire en el cuello.

- CMI videoasistida.** No requiere insuflación de gas pero sí retracción de la incisión practicada en la línea media para exponer el campo quirúrgico. Permite la exploración bilateral y proporciona una imagen aumentada en video que favorece la identificación de las estructuras (Miccoli 2005; Barczyński et al. 2006; Miccoli & Materazzi 2007).

La paratiroidectomía mínimamente invasiva endoscópica consigue unos resultados de éxito cercanos a los de la cirugía convencional (97-98%), un buen resultado estético y menor dolor postoperatorio, pero tiene una curva de aprendizaje prolongada.

Cirugía mínimamente invasiva abierta: Básicamente es similar a la CMI videoasistida pero sin la ayuda del endoscopio. A través de una incisión de pequeño tamaño y tras mínima disección se procede a la búsqueda del adenoma. No requiere la utilización de material específico por lo que no requiere curva de aprendizaje en cirujanos experimentados en cirugía de paratiroides (Soon et al., 2007).

A su vez esta cirugía puede hacerse guiada con ecografía (Prasannan et al. 2007; Livingston et al. 2008; Soon et al. 2008), radioguiada, bien con sonda gamma o bien con minigammacámara (Ben Haim et al. 2003; Goldstein et al. 2003; Grady et al. 2006; Rubello et al. 2006), o simplemente orientada por las pruebas de localización preoperatorias (Bergenfels et al. 2005; Koren et al. 2005; Carling & Udelsman 2007; Pang et al. 2007; Carling & Udelsman 2008; Pitale et al. 2008).

En el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset se utiliza CMI abierta radioguiada con minigammacámara.

La ciencia, la medicina y la cirugía son campos muy dinámicos y en constante evolución. Como está sucediendo en otros campos de la cirugía, como en el de la glándula tiroides y la cirugía oncológica de cabeza y cuello, en la actualidad se está empezando a publicar sobre las paratiroidectomías robóticas (Brunaud, Li, Van Den Heede, Cuny, & Van Slycke, 2016) o incluso transorales (Karakas et al., 2014; Sasanakietkul, Jitpratoom, & Anuwong, 2016). El futuro determinará la utilidad de estas técnicas y si acaban siendo abordajes habituales.

1. 9. 3 Complicaciones y efectos adversos de las paratiroidectomías

Actualmente la frecuencia de complicaciones ha disminuido debido a la valoración integral del paciente desde el punto de vista de las diferentes especialidades que manejan el HP: Endocrinología, ORL y otras. Las complicaciones pueden ser leves o de mayor gravedad y presentarse tempranamente postintervención, a medio o a largo plazo (Infante 2003; Loré & Medina, 2007).

Sobre la herida quirúrgica:

- Seroma
- Infección
- Queloides

Complicaciones hemorrágicas:

En las primeras 24 horas postcirugía y sobre todo en las primeras 6-8 horas. Rara vez el hematoma puede producir compresión de la vía

Introducción. Tratamiento.

laringo-traqueal. También pueden producirse a los 2-3 días por leves pérdidas de pequeñas venas.

Lesiones esofágicas o traqueales:

Muy raramente, debido a la localización de las glándulas paratiroides, durante la cirugía se puede lesionar el esófago o la tráquea y secundariamente se puede contaminar la herida quirúrgica o fistulizar.

Ocasionalmente puede producirse hemotórax, neumotórax o quilotórax.

Lesiones neurológicas:

Las estructuras nerviosas que están en el campo quirúrgico se pueden lesionar durante la cirugía. La rama externa del nervio laríngeo superior, también denominado nervio laríngeo externo, y el nervio laríngeo inferior o nervio recurrente laríngeo.

La **lesión del nervio laríngeo externo** es más frecuente en las tiroidectomías y no suele producirse en la paratiroidectomía si ésta no va acompañada de exéresis tiroidea. El nervio laríngeo externo proporciona inervación motora al músculo cricotiroideo únicamente y su lesión provoca una disminución de tensión en la cuerda vocal lo que se traduce clínicamente en fatigabilidad vocal que se manifiesta sobre todo en la voz cantada. Es por ello que su lesión pasa a menudo desapercibida.

La **lesión del nervio recurrente laríngeo** es un riesgo real en las paratiroidectomías ya que está en relación con las glándulas paratiroides, sobre todo las superiores. Este nervio inerva al resto de la musculatura de la cuerda vocal y su lesión produce una parálisis de la cuerda en posición paramediana provocando un cierre glótico incompleto. La lesión de un nervio recurrente se traduce en disfonía y problemas de aspiración sobre todo con líquidos, si bien esta última, tiende a mejorar con el tiempo por hiperaducción compensatoria de la cuerda sana. Un problema más serio es la lesión bilateral de este nervio que provoca una

Introducción. Tratamiento.

inmovilidad de ambas cuerdas en posición paramediana con imposibilidad de cierre glótico completo y disminución de la luz glótica, lo que se traduce, además de disfonía, en disnea que requiere en no pocas ocasiones la realización de una traqueotomía por problemas aspirativos que son más intensos y permanentes.

En la actualidad existe posibilidad de monitorización del nervio recurrente laríngeo durante la cirugía, lo que es una práctica recomendable sobre todo para aquellos que se inician en esta cirugía.

En ocasiones la lesión del nervio recurrente laríngeo es temporal y se recupera con el tiempo, pero puede ser permanente y ello supone una verdadera y seria complicación de la cirugía.

Con la práctica de la exploración unilateral y la CMI se evita que estas lesiones sean bilaterales.

Es fundamental realizar de forma sistemática una exploración laríngea preoperatoria y postoperatoria a todos aquellos enfermos que vayan ser sometidos a cirugía de paratiroides. Dos son las razones: presunción diagnóstica y de tipo médico-legal. Al encontrarse alterada la movilidad de la cuerda vocal del lado afecto, ya sea en la patología del tiroides o paratiroides, es indicativo de un posible proceso tumoral. Por otro lado, para la evaluación de secuelas es muy importante conocer la situación de la movilidad laríngea preoperatoria (Anguita, Fernandez, & Keitu, 1987).

Complicaciones endocrinas y metabólicas:

Hipocalcemia transitoria. Es relativamente frecuente que existan unos niveles de calcio sérico disminuidos, secundarios a un hipoparatiroidismo postquirúrgico. Su intensidad y repercusiones clínicas son variables. Pueden durar de 12 a 48 horas tras la intervención, o puede prolongarse temporalmente, incluso llegar a ser permanentes. Estos casos suelen suceder tras las intervenciones de hiperplasias.

Introducción. Tratamiento.

Es aconsejable controlar el calcio sérico cada 12 horas durante 2 días y se puede intentar prevenir con la administración de vitamina D previamente a la intervención.

Síndrome del hueso hambriento. Se produce ocasionalmente y sobre todo si los niveles de PTH son muy elevados. Tras la intervención, el tejido óseo que estaba desmineralizado por el HP, comienza a captar calcio de forma rápida lo que produce una hipocalcemia severa.

Paratiromatosis. Es una complicación poco frecuente ocasionada por la ruptura y siembra en el campo quirúrgico de la glándula paratiroides que se produce durante su extracción.

Hiperparatiroidismo persistente. Es un efecto secundario de la cirugía por no haber encontrado el adenoma o por la existencia de adenomas múltiples, de paratiroides supernumerarias o debido a la resección incompleta de una hiperplasia.

Hipoparatiroidismo. Es un efecto adverso de la cirugía que se produce porque el tejido paratiroideo que queda tras la cirugía no llega a cumplir los niveles fisiológicos necesarios. Suele darse en las intervenciones de hiperplasias, en las reintervenciones y en las cirugías abiertas de tiroides con la exploración bilateral porque se pueden afectar los vasos que nutren a las glándulas. Actualmente con la CMI este efecto adverso ha disminuido de forma ostensible.

1. 9. 4 Tratamiento farmacológico

Tal y como se ha dicho al principio de este apartado de tratamiento del HPP, existe un tratamiento farmacológico que se utiliza en aquellos casos en los que la intervención quirúrgica no está indicada o no es posible.

Controladores de la secreción de PTH: calciomiméticos

Son ligandos que imitan o potencian las acciones del calcio extracelular a nivel de los receptores sensibles al calcio sérico (CaR).

Hay dos tipos de calciomiméticos: tipo I y II.

Los calciomiméticos de tipo I son agonistas completos del CaR, imitan al calcio extracelular al unirse a la porción extracelular del CaR, e inhiben la secreción de PTH.

Los calciomiméticos de tipo II se comportan como moduladores alostéricos positivos; incrementan la sensibilidad-efecto del CaR a la activación por parte de calcio extracelular. A este grupo pertenece el Cinacalcet; el único calciomimético aprobado en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica y que siguen tratamiento con diálisis, también se utiliza en el carcinoma de paratiroides.

Cinacalcet ha demostrado ser efectivo en la normalización del calcio sérico y en la disminución de la excreción urinaria de calcio, incluso en ausencia de normalización de cifras de PTH.

Recientemente el Cinacalcet se está aplicando en el tratamiento del HPP que cumple los requisitos de paratiroidectomía. La dosis inicial es de 30 mg/día, incrementándose gradualmente cada 2-4 semanas hasta una concentración de PTH de 150 a 300 pg/ml con una dosis máxima de 180 mg/día.

Controladores de la masa ósea

Bifosfonatos, Estrógenos y Raloxifeno son tres grupos de fármacos que inhiben la reabsorción ósea incrementando la densidad de masa ósea, aunque no es bien conocido su efecto a largo plazo en pacientes con HPP.

Bifosfonatos

Los Bifosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos que forman parte de la estructura del hueso. Se unen a la hidroxiapatita e inhiben su destrucción por acción osteoclástica a dosis bajas. Por otra parte estimulan la acción osteoblástica a dosis elevadas.

Existen varios compuestos incluidos en subgrupo de bifosfonados: Risedronato, Ibandronato y Ac. Alendrónico, que se contemplan como una alternativa a la paratiroidectomía en aquellos enfermos tratados por HP que no son susceptibles de cirugía, y tienen una manifiesta con osteopenia-osteoporosis.

Estrógenos

El tratamiento con estrógenos en mujeres posmenopáusicas diagnosticadas de HPP consigue incremento en la masa ósea y disminución de calcemia sin modificar la concentración de PTH, pero hay que tener en cuenta que aumentan el riesgo de cáncer de mama, y de enfermedades cerebrovasculares y coronarias.

Raloxifeno

El Raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos y actúa como agonista estrogénico a nivel óseo y como antiestrógeno a nivel de los receptores en mama y de útero. El tratamiento con Raloxifeno, durante un año, en mujeres con HPP posmenopáusicas, se asocia a disminución del calcio sérico, de la calciuria y de los marcadores de recambio óseo.

1. 10 JUSTIFICACIÓN

El trabajo realizado en la tesis doctoral que se presenta contribuye al conocimiento teórico y aplicado de las enfermedades relacionadas con las glándulas paratiroides, en concreto del hiperparatiroidismo primario.

Avanzar en la investigación del HPP es importante desde el punto de vista sanitario y también desde el punto de vista social, por múltiples razones, tres de ellas son fundamentales: Razones **científicas**, razones **económico-sociales** y razones **éticas**, que se sustentan, respectivamente, en el conocimiento insuficiente de la enfermedad, en la necesidad de velar por la calidad y la eficiencia de la gestión de los recursos sanitarios y de las intervenciones aplicadas al tratamiento de la enfermedad y en las consecuencias vitales que se producen en las personas afectadas.

1. La razón primordial trata de **mantener y profundizar en la línea de trabajo e investigación existente, y valorar los resultados de la CMI radioguiada** incorporada desde el año 2009 en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, con el propósito de compararlos con la cirugía convencional.

La posibilidad de disponer de una serie temporal de 7 años y 8 meses en la que han sido incluidos 142 pacientes, ofrecía una base importante de información que demandaba su estudio y aplicación al mayor conocimiento y consistencia a la experiencia quirúrgica del tratamiento de los problemas relacionados con la patología de las glándulas paratiroides y concretamente del HPP.

2. Es importante enriquecer **la investigación y el conocimiento científico del HPP**, porque creemos que lo que se sabe de la enfermedad no es suficiente.

La historia y los antecedentes de la cirugía paratiroidea, conducen a la necesidad de avanzar en los estudios sobre esta cirugía y coinciden en la importancia de disponer de profesionales especializados.

Introducción. Justificación.

Desde el punto de vista de la salud pública tampoco se conoce la magnitud poblacional de la enfermedad y de algunos problemas de salud relacionados con ella, ni tampoco la evolución a lo largo del tiempo, sus dimensiones en diferentes circunstancias y zonas geográficas, y su presentación en los grupos de personas.

3. La CMI aporta **beneficios económicos y sociales** directos relacionados con el menor coste derivado de la menor utilización de servicios sanitarios, los cuales no han sido bien evaluados en nuestro entorno. La CMI reduce el tiempo quirúrgico y disminuye el tiempo medio de estancia hospitalaria.

También nos corresponde mejorar los conocimientos sobre las implicaciones organizativas, técnicas, metodológicas, clínicas y de gestión sanitaria de las enfermedades. Es necesario velar y actuar por la calidad y la eficiencia de las intervenciones aplicadas al tratamiento del HPP y por tanto mejorar la gestión de los recursos sanitarios.

4. **Razones éticas.** La enfermedad es frecuente y es grave. Las consecuencias vitales que se producen en las personas afectadas son importantes y justifican plenamente la intensificación de los estudios dirigidos a la obtención de beneficios potenciales reforzando los principios éticos de beneficencia, no maleficencia y de justicia social.

Además de los resultados quirúrgicos, otros criterios deben tenerse en cuenta para valorar las ventajas de las diferentes aproximaciones quirúrgicas. Muchos estudios han demostrado repercusiones favorables en la calidad de vida de los enfermos sometidos a CMI (Goyal et al. 2001; Ambrogini et al. 2007; Bollerslev et al. 2007; Egan et al. 2007). La paratiroidectomía mínimamente invasiva ha ganado popularidad, al igual que otros procedimientos mínimamente invasivos, las ventajas también se han incrementado; mejoras estéticas, reducción de las consecuencias postoperatorias, menor tiempo de recuperación y mayor rapidez en alcanzar el nivel de actividad preoperatoria (Adler et al., 2008).

Además de las razones fundamentales anteriormente expuestas, nuestro trabajo incorpora otras aportaciones:

Introducción. Justificación.

5. Considerando que el tratamiento del HPP ha evolucionado mucho en un período relativamente reciente, es interesante avanzar en el estudio de **las evidencias de mejora tecnológica** dirigidas a obtener mayor eficacia en los resultados y eficiencia económica. Valorar la innovación, los retos y las oportunidades de la tecnología aplicada siguiendo las lecciones de J. M. Eisenberg expuestas en 1999 en *“Ten lessons for evidence-based technology assessment”* (Eisenberg, 1999).

6. Por último, expresar que más allá de las investigaciones clínicas y tecnológicas, el estudio aporta conocimientos aplicables en la elaboración de protocolos diagnósticos y de secuenciación de pruebas y a las posibles propuestas de mejora en los protocolos de tratamiento aplicados. También contribuye a la mejora de la calidad y seguridad del paciente y con ello a la reducción de efectos iatrogénicos.

1. 11 CONSIDERACIONES ÉTICAS

En todas las etapas clínicas previas y sucesivas relacionadas con este trabajo han sido planteados y respetados los principios fundamentales de la bioética, que pueden ser aplicables a la práctica clínica en la toma de decisiones que necesariamente deben adoptarse en situaciones inciertas: El principio de no maleficencia (*primun non nocere*), el de justicia y el de equidad, el principio de autonomía y de beneficencia, guiados todos ellos por la aplicación de criterios de buenas prácticas y de ética personalizada; la ética de “caso a caso”.

Así mismo, se han tenido en cuenta las consideraciones éticas aplicables a la innovación en los procedimientos y a las recomendaciones de la agencias de evaluación de tecnologías (Eisenberg, 1999).

Las personas intervenidas fueron informadas sobre las características y propósitos de las intervenciones y de los posibles estudios de investigación que se llevaron a cabo. Se solicitó la voluntariedad de participación. Se adjunta copia del documento sobre “consentimiento informado” requerido en la Sanidad Valenciana específico para las intervenciones de tiroidectomía y paratiroidectomía (Anexo 1).

Se dispone de conformidad y autorización del comité de ética del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

Se han respetado los requisitos de legalidad de la información y los aspectos de protección de datos obligatorios en todo estudio de estas características (Real Decreto 561 /1993; Recomendaciones de Buena Práctica Clínica de la CE 1990; Ley Orgánica 14/86 General de Sanidad n.d.; Código de Deontología Médica. Guía de Ética Médica de la Organización Médica Colegial de España 2011; Ley Orgánica 15/ 1999; Declaración de Helsinki 2001; Código Penal 2015; Constitución Española 1978).

HIPÓTESIS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

2. HIPÓTESIS

La CMI es la evolución científica en el tratamiento curativo del hiperparatiroidismo primario. Proporciona importantes ventajas frente a otros tratamientos anteriores (la denominada cirugía convencional) no sólo en las curaciones, iguales o mayores, sino que también presenta menos complicaciones y menor morbilidad/mortalidad secundaria. Además tiene menos repercusión estética, reduce el tiempo quirúrgico, disminuye el tiempo de estancia media hospitalaria, disminuye la utilización de servicios sanitarios, por lo que es ventajosa económicamente (Udelsman, 2002; Udelsman, Lin, & Donovan, 2011).

Nuestro trabajo compara la cirugía convencional que se realizaba y se realiza en Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia con la CMI incorporada en el año 2009. Aporta mayor conocimiento y consistencia a la experiencia quirúrgica y de tratamiento de los problemas derivados de la patología de las glándulas paratiroides y concretamente de los HPP.

La cirugía mínimamente invasiva radioguiada con minigammacámara constituye, en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Dr. Peset, una técnica válida y beneficiosa en el tratamiento del adenoma de paratiroides, respecto a la técnica convencional, proporciona resultados similares o superiores, menos complicaciones, estancia hospitalaria más corta y mejor recuperación postoperatoria.

OBJETIVOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

3. OBJETIVOS

Principales:

- 1 Valorar los resultados de la CMI radioguiada con minigammacámara en el adenoma de paratiroides y compararlos con la técnica tradicional en las diferentes circunstancias.
- 2 Evaluar la rentabilidad diagnóstica actual de las pruebas de localización preoperatorias (ecografía de alta resolución y gammagrafía con 99mTc-SESTAMIBI) tanto para la sospecha diagnóstica de adenoma como para la localización exacta del mismo.
- 3 Evaluar la validez diagnóstica de la minigammacámara tanto para la sospecha diagnóstica como para la localización exacta del adenoma de paratiroides.

Secundarios:

- 4 Análisis descriptivo de una población de pacientes con HPP remitidos para tratamiento quirúrgico en el Hospital Universitario Dr. Peset.
- 5 Estudio de la influencia de los antecedentes de patología tiroidea o cirugía previa tanto de tiroides como de paratiroides en los resultados de la cirugía.
- 6 Valoración del carácter predictivo de los parámetros analíticos en el tipo de patología (adenoma o hiperplasia) causante del HPP.
- 7 Valoración del carácter predictivo de la reducción PTH intraoperatoria en las complicaciones de la cirugía del HPP.
- 8 Sugerir o proponer nuevas líneas de investigación en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset.

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio ha sido realizado en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, en colaboración con los Servicios de Medicina Nuclear, de Endocrinología y de Anatomía Patológica del Hospital, durante el período comprendido entre el mes de **junio del año 2006** y el mes de **febrero del año 2014; 7 años y 8 meses**.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, basado fundamentalmente en la revisión de la documentación clínica de enfermos intervenidos en el Servicio de Otorrinolaringología por hiperparatiroidismo primario. En ese periodo han sido operados **142 pacientes**.

Los enfermos intervenidos de HPP fueron remitidos al Servicio de ORL para tratamiento quirúrgico, atendiendo a los criterios de los Consensos Internacionales vigentes en cada momento. Desde el año 1990 hasta la actualidad han sido publicados y adoptados en la práctica clínica 4 Consensos Internacionales; en los años 1990, 2002, 2009 y 2014 (John P. Bilezikian et al., 2014).

4. 1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

En octubre de 2014 se inició la búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos de ciencias de la salud: Pubmed, Scopus, Web of Science, Uptodate, Medes y Clinicalkey.

En la base de datos **Pubmed** de la “National Library of Medicine” de EEUU se realizó la búsqueda utilizando lenguaje controlado:

(tesauro MESH) y lenguaje libre en título y resumen con los siguientes términos: ("Minimally Invasive Surgical Procedures"[Mesh] OR "Minimally invasive parathyroidectomy"[tiab]) AND ("Hyperparathyroidism, Primary"[Mesh] OR "primary Hyperparathyroidism"[tiab]).

La búsqueda que se ha ido manteniendo hasta el cierre de la tesis ha proporcionado 602 artículos.

En la base de datos **Scopus** se realizó una búsqueda bibliográfica con lenguaje libre en los campos de título y abstract:

TITLE-ABS ("Minimally invasive" AND "primary hyperparathyroidism*")

Se ordenó por número de citaciones. La búsqueda se ha ido ampliando hasta el cierre de la tesis con la obtención de 662 artículos.

En la **Web of Science** se realizó una búsqueda con lenguaje libre en el campo de título:

Título: ("Minimally invasive") AND Título: ("primary hyperparathyroidism")

La búsqueda se ha ido ampliando hasta el cierre de la tesis con la obtención de 113 artículos.

En la web **Uptodate** se revisaron los temas: “Primary hyperparathyroidism: Management”, “Preoperative localization for parathyroid surgery in patients with primary hyperparathyroidism” y “Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation”.

Los artículos en castellano se han buscado en la base de datos **Medes**. La búsqueda se realizó con lenguaje libre en el campo título y dio como resultado pocos artículos, por eso se amplió a los campos de título, palabras clave y resumen. La estrategia de búsqueda fue la siguiente:

("hiperparatiroidismo primario"[título] OR
"hiperparatiroidismo primario"[resumen] OR
"hiperparatiroidismo primario"[palabras_clave]) AND
(paratiroidectomia[título] OR paratiroidectomia[resumen] OR
paratiroidectomia[palabras_clave]).

Material y métodos

La búsqueda se ha ido repitiendo y ampliando hasta el cierre de la tesis con la obtención de 30 artículos.

Para la obtención de capítulos de libros se utilizó la base de datos **Clinicalkey**. La búsqueda se limitó a los 5 últimos años y se realizó con lenguaje libre en inglés:

“Minimally Invasive Parathyroidectomy”

La búsqueda se ha ido repitiendo y ampliando hasta el cierre de la tesis con la obtención de 158 capítulos.

Muchos artículos y capítulos de libros no han sido utilizados porque no aportaban o duplicaban la información, o porque su contenido quedaba fuera del ámbito de nuestro tema.

Las referencias han sido gestionadas con el gestor bibliográfico **Mendeley** que ofrece un software capaz de alojar distintos registros en la base de datos o colección estructurada de información, (libros, artículos, tesis, congresos, leyes...). Se alimenta de información identificada automáticamente y también manual a través de internet. Es gratuito y se integra con un programa de tratamiento de textos que permite construir las citas en el texto y las listas de referencias en distintos formatos de normas de publicación.

4. 2 FUENTES DE INFORMACIÓN

Los enfermos proceden de la identificación y selección propia que existe en el Servicio de ORL de pacientes intervenidos por enfermedades paratiroides, con fines de investigación y estudio. Esta línea de investigación ha proporcionado, antecedentes, trabajos previos y protocolos de estudio. La recogida de datos se estableció mediante un protocolo previo (Anexo 2).

La consulta y obtención de datos de las historias clínicas se ha realizado a través del programa ORION-CLINIC, del programa ABUCASIS y también mediante búsqueda manual sobre documentación escrita en papel.

4. 2. 1 Las variables de estudio

Variables principales:

- Valores sanguíneos de PTH pre y postoperatoriamente
- Valores sanguíneos de calcio corregido pre y postoperatoriamente

Variables secundarias:

- Variables de identificación de los pacientes:
 - Número de historia
 - Nombre, apellidos
 - Género
 - Fecha de nacimiento
 - Fecha de intervención
 - Fecha de alta hospitalaria tras la intervención
- Antecedentes tiroideos y paratiroides:
 - Patología tiroidea y paratiroidea
 - Cirugía tiroidea y paratiroidea
 - Historia familiar
 - MEN
- Antecedentes de patologías que se presentan junto al HP

Material y métodos

-Diabetes Mellitus o Intolerancia a la glucosa

-HTA

- Manifestaciones clínicas:

-Osteomusculares: dolores osteoarticulares, musculares, osteoporosis, fracturas.

-Renales: cólicos nefríticos repetidos, litiasis renal.

-Psiquiátricos: irritabilidad y labilidad emocional, depresión, psicosis.

-Trastornos gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, pirosis, úlcera péptica, pancreatitis.

-Otros: astenia, debilidad y fatigabilidad.

-Crisis hipercalcémicas.

Se hizo un estudio sobre la severidad de la clínica presentada y por cada tipo de clínica (renal, digestiva, psiquiátrica...) se consideró un ítem clínico. Por ejemplo si un paciente tenía clínica renal y digestiva, se considera que tenía 2 ítems clínicos.

- Estudio localizador:

-Ecografía y gammagrafía de paratiroides preoperatorio

-Gammagrafía intraoperatoria

- Estudio localizador intraoperatorio:

-Minigammacámara

- Resultados de anatomía patológica

- Información de la intervención quirúrgica y del postoperatorio

- Valores sanguíneos de: fósforo, magnesio, cloro, creatinina, fosfatasa alcalina, calcio en orina, vitamina D, albúmina y proteínas totales; pre y postoperatoriamente.

4. 2. 2 Criterios de selección del estudio

Criterios de inclusión en el estudio:

- Pacientes con HPP derivados desde el Servicio de Endocrinología para tratamiento quirúrgico y que cumplen los criterios de indicación quirúrgica.
- Pacientes con criterios anestésicos aceptables para realizar una cirugía segura.

Criterios de exclusión en el estudio:

- Hiperparatiroidismos secundarios y terciarios
- Carcinomas de paratiroides
- Además de los anteriores no hay ningún criterio absoluto de exclusión.

4. 2. 3 Analítica

Las variables magnesio, fosfatasa alcalina, calcio en orina iniciales y finales no se han incluido en el estudio de los resultados por no tener suficientes datos debido a la interrupción de su estudio durante unos años.

Se estudió la distribución de normalidad de las variables cuantitativas continuas a través de la prueba Kolmogorov-Smirnov, siendo normales: la edad, el calcio corregido final, el fósforo inicial, el cloro final y la vitamina D final. No fueron normales: el porcentaje de reducción de PTH intraoperatoriamente, la PTH inicial, la PTH final, la reducción de la PTHi,

Material y métodos

el calcio corregido inicial, el fósforo final, el cloro inicial y la vitamina D inicial.

Las analíticas de control finales se han obtenido tras haber transcurrido al menos un año posteriormente a la intervención quirúrgica.

Los valores de la normalidad y las unidades de medición de las variables analíticas se representan en la **tabla 2**.

	Rango normal
PTH	15 - 65 pg/ml
Calcio Corregido	8,4 - 10,2 mg/dl
Fósforo	2,3 - 4,7 mg/dl
Cloro	98 - 107 mEq/l
Creatinina	0,6 - 1,2 mg/dl
Vitamina D	Varones 30 - 854 ng/dl Mujeres 25 -1008 ng/dl
Albúmina	≤ 60 años 3,5 - 5 g/dl > 60 años 3,4 - 4,8 g/dl
Proteínas totales	6,4 - 8,3 g/dl

Tabla 2. Intervalos de normalidad de los parámetros analíticos.

PTH

La determinación cuantitativa de la hormona paratiroidea intacta en suero y plasma humanos se realiza mediante un inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia (electrocchemiluminescenceimmuno assay) “ECLIA” que está concebido para su empleo en los analizadores automáticos cobas 6000 (Roche) (Nichols, Christenson, & Clarke, 2006).

CALCIO

El ensayo de calcio está basado en un método colorimétrico. El calcio, en medio neutro, forma un complejo de color azul con arsenazo III (ácido 1,8-dihidroxi-3,6-disulfo-2,7-naftalenen-bis(azo)- dibenzenarsónico). La intensidad de color es directamente proporcional a la cantidad de calcio existente en la muestra (Kaplan 1984; Kessler 1964; Connerty 1996).

FÓSFORO

La determinación de fósforo en suero se realiza mediante la formación de complejo molibdato fósforo que se determina fotométricamente a 340 nm, cuya absorción será proporcional a la concentración de fósforo en la muestra (Burtis & Ashwood, 1999).

CLORO

El método utilizado para la determinación de cloro es la potenciometría mediante el uso de un electrodo selectivo para el cloro (Burtis & Ashwood, 1999).

MAGNESIO

La determinación de magnesio en suero se realiza mediante un método enzimático. El magnesio presente en la muestra actúa como cofactor en una reacción enzimática con la isocitrato deshidrogenasa transformando el ácido D-isocítrico + NADP en 2-Oxoglutarato+ CO₂ + NADPH. El incremento en la formación de NADPH es proporcional a la concentración de magnesio en la muestra medido a una longitud de 340 nm (WHO 2004; Burtis & Ashwood 1999).

CREATININA

El ensayo de la creatinina está basado en un método colorimétrico descrito por Jaffé donde la creatinina reacciona con el picrato alcalino, formando un complejo rojizo. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra ensayada (Jaffe, 1904).

VITAMINA D

La determinación cuantitativa de la 25-hidroxivitamina D total en suero y plasma humanos se realiza mediante un inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia (electrocchemiluminescenceimmuno assay) “ECLIA” que está concebido para su empleo en los analizadores automáticos cobas 6000 (Roche) (Nichols et al., 2006).

ALBÚMINA

La albúmina se determina por un método colorimétrico combinándose con el verde de bromocresol a pH ligeramente ácido, produciéndose un cambio de color del indicador que vira de color amarillo verdoso a color verde azulado proporcionalmente a la concentración de albúmina presente en la muestra ensayada (Kaplan 1984; Rodkey, 1965; Webster, 1974; Doumas, 1971).

PROTEÍNAS TOTALES

El método utilizado se basa en la reacción de biuret. La proteína presente en la muestra reacciona con los iones de cobre (II) en un medio alcalino, originando un complejo coloreado que se cuantifica por espectrofotometría (Wayne 1999; Burtis & Ashwood 1999).

4. 2. 4 Tecnología aplicada

- Ecógrafo GE Healthcare Ultrasound Logiq 5-Pro; Sonda 12L de 7 MHz
- Gammagrafía paratiroidea (Ecam, Siemens) con inyección iv. de 20 mCi de 99mTc-MIBI (Cardiolite®, Brystol-Myers Squibb, USA).
- Minigammacámara portátil (Sentinella 102®) (GEM-Imaging) con brazo flexible dotado en su extremo distal con un colimador para la captación de imágenes y sistema informático adaptado con dos pantallas de ordenador que permite la visualización simultánea de las imágenes gammagráficas tanto por el médico nuclear, como por el médico cirujano.
- Material y proceso convencional de estudio de analíticas de laboratorio
- Material y proceso convencional de estudio de muestras de anatomía patológica
- Programa de laboratorio GPII de versión 2.6 de nexus IT, An LBi Group Company
- Programa de anatomía patológica Pat-Win de Isoft Company
- Programa de análisis estadístico STATA versión 13 y Excel 2003 (Microsoft Office).
- Para el estudio de las variables bioquímicas en el Hospital Universitario Dr. Peset se utiliza el autoanalizador Cobas® 6000 analyzer series para la PTH y la vitamina D y el sistema ABBOTT ARCHITECT Ci 16000 para el resto de parámetros.
- Analizador de PTHi: Cobas 2000. Roche Diagnostics.

4. 3 METODOLOGÍA

4. 3. 1 Pruebas localizadoras y su estudio:

Gammagrafía MIBI marcado con 99mTc-SESTAMIBI en doble fase y Ecografía de alta resolución

Previo a la cirugía, se realiza a todos los enfermos una ecografía de alta resolución y una gammagrafía con el trazador Tc99m-SESTAMIBI. Actualmente no se hacen gammagrafías con Talio por la superioridad del Tc99m-SESTAMIBI. Ambas exploraciones se realizan por el Servicio de Medicina Nuclear y por el mismo médico explorador. Primero se realiza la gammagrafía y posteriormente la ecografía.

Gammagrafía: endovenosamente se inyecta 740 MBq (20 mCi) del trazador y tras 15 min se coloca al paciente en decúbito supino y se obtiene una imagen que abarca cuello y mediastino durante 20 minutos. A las tres horas se realiza una nueva adquisición de forma similar y se compara con la anterior. Si durante tres días previos a la exploración, se realiza una premedicación con una solución de Lugol (0'5ml/12h), se facilita la disminución de la intensidad de captación del trazador del tejido tiroideo.

Ecografía: se coloca al enfermo en posición de decúbito supino y con el cuello en hiperextensión; se valora la morfología tiroidea y la paratiroidea adyacente realizando "cortes" transversales y longitudinales.

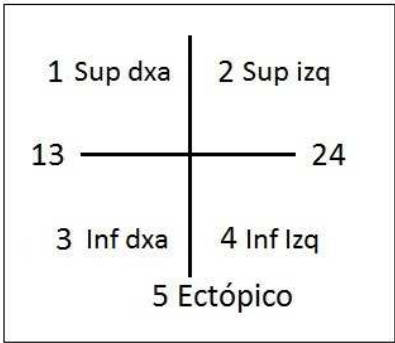
En nuestro centro se utiliza el resultado conjunto de ambas pruebas en la práctica clínica habitual; de la ecografía de alta resolución y de la gammagrafía 99mTc-SESTAMIBI.

La interpretación de los estudios de imagen se realizó en función de los hallazgos quirúrgicos y del resultado del estudio anatomopatológico. Se analizan los datos en base a la capacidad de las técnicas de imagen de localizar las glándulas patológicas.

Para cuantificar los resultados obtenidos por las técnicas de imagen se ha procedido a dividir el cuello en dos lados, derecho e izquierdo, y cada uno

Material y métodos

de estos lados en dos cuadrantes, superior e inferior en relación al istmo tiroideo; se han numerado según muchas de divisiones anatómicas en forma de cuadrantes basados en el diagrama de Walter Drum (Drum, 1987): derecha superior 1, izquierda superior 2, derecha inferior 3, izquierda inferior 4.



Esquema 1.

Para analizar la validez diagnóstica de los métodos de localización, hemos considerado la **capacidad conjunta** de estas técnicas en la localización de la glándula paratiroides patológica. Se ha hecho una valoración por lados y otra por cuadrantes. Los valores de validez que calculamos fueron la sensibilidad y la especificidad aplicando las fórmulas correspondientes.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos (VP)}}{\text{Verdaderos positivos (VP) + Falsos negativos (FN)}}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos (VN)}}{\text{Verdaderos negativos (VN) + Falsos positivos (FP)}}$$

Material y métodos

La corrección del calcio se realizó en la mayoría de casos a través de la albúmina y ocasionalmente, cuando faltaba este dato, se utilizaba la corrección con las proteínas totales.

- Corrección con proteínas totales:

$$\text{Ca}_{\text{real}} = \text{Ca}_{\text{total}} / (0,55 + \text{Proteínas totales} / 16)$$

- Corrección con albúmina:

$$\text{Ca}_{\text{real}} = \text{Ca}_{\text{total}} - 0,8 \times (\text{Albúmina} - 4.0)$$

Minigammacámara

En todos los casos de CMI se utilizó la minigammacámara portátil (Sentinella 102®) (GEM-Imaging).

Se trata de una gammacámara en miniatura, que tiene un colimador (pin-hole), unido a un brazo articulado que permite la colocación de la misma sobre el enfermo. Posee un sistema informático que tras tratar la imagen, la muestra en dos pantallas lo que permite la visualización simultánea de las imágenes gammagráficas tanto por el médico nuclear como por el cirujano.

La minigammacámara tiene varios accesorios:

- Puntero láser: Proyecta una cruz sobre el campo que localiza el centro del mismo.
- Puntero de Bario: se coloca sobre el campo y aparece en la pantalla como un círculo indicando dónde se encuentra la punta del mismo.
- También dispone de una sonda gamma detectora, si bien no se ha empleado en ningún caso de este estudio.

Para la obtención de la imagen se administra entre 2,5 y 5 mCi (normalmente unos 3,5 mCi) de Tc99m-SESTAMIBI, isótopo radioactivo

de vida media corta y baja energía, unos 10-15 minutos antes del comienzo de la intervención. Tras este periodo de tiempo, el necesario para la difusión del isótopo y tras colocar al paciente en decúbito supino con el cuello en hiperextensión, se procede a la toma de imágenes previo al inicio de la cirugía, colocando el colimador exactamente por encima del campo quirúrgico, gracias al brazo flexible de la minigammacámara. Las imágenes se toman en proyección antero-posterior si bien es posible obtener imágenes en proyecciones laterales.

En la técnica de CMI radioguiada la minigammacámara tiene dos utilidades fundamentales:

1ª) Localización exacta del adenoma en el campo quirúrgico, lo que se consigue utilizando el puntero de bario. Esto se hace antes de realizar la incisión, para indicar dónde efectuarla, si bien también puede realizarse en cualquier momento de la cirugía si no se localiza el adenoma (lo que es necesario en muy pocas ocasiones).

2ª) La otra utilidad es la confirmación de la extirpación del tejido hipercaptante, mediante realización de gammagrafía de la pieza ex-vivo y del campo tras la exéresis, comparándola con la imagen previa.

4. 3. 2 PTH intraoperatoria (PTHi)

La PTH intraoperatoria (PTHi) es una prueba analítica que valora el porcentaje de descenso de la PTH antes y después de la extirpación, así se puede saber en el acto quirúrgico si el tejido operado es el causante del HPP.

El estudio de la variación de la PTHi en la sangre se ha hecho de forma rutinaria en todas las intervenciones realizadas de HP en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia y por tanto en los pacientes del estudio.

Obtención de la muestra: se debe recoger sangre de una vena periférica, evitando el brazo del manejo intravenoso de la anestesia. También son correctas las muestras recogidas de las venas del cuello. Los tubos de

recolección de muestra pueden ser de suero, sin anticoagulante, o bien tubos con EDTA como anticoagulante para obtener el plasma. Parece que la estabilidad de la PTH en la sangre con EDTA es mayor y permite una mayor rapidez en el manejo de la muestra. En cualquier caso debe mantenerse fría.

Es importante realizar una medida de PTHi que se tomará como basal antes de la manipulación de la glándula, para evitar así falsos negativos debidos al paso de PTH a la circulación por la exposición glandular. Los siguientes tiempos de medición descritos son: a los 5 minutos tras la resección de la glándula, a los 10 minutos y a los 15 minutos. En ocasiones pueden ser necesarias muestras posteriores si no existe una adecuada reducción de los niveles de PTHi. El criterio más usado es la obtención de una muestra a los 10 minutos de escisión tumoral.

Interpretación de los resultados: en general (y en el caso de este trabajo) se acepta que un descenso de más del 50% de los niveles basales indican una resección exitosa. Algunos autores recomiendan una reducción del 60-75% desde los niveles de preincisión e incluso hay quien recomienda la normalización total de los valores de PTH con independencia de los niveles previos a la resección. Si tras la extirpación de la glándula no se produce el descenso de los niveles de PTH a los valores recomendados se puede pensar que queda tejido hiperfuncionante residual que necesita ser investigado, ya sea otro adenoma no localizado, una glándula ectópica, una quinta glándula o tejido hiperplásico no identificado.

El resultado de la variación de los niveles de PTH son comunicados desde el Laboratorio vía telefónica. El método de análisis que se utiliza es la Electroquimioluminiscencia.

4. 3. 3 Técnicas quirúrgicas

Los criterios de indicación quirúrgica han ido variando con los consensos realizados sobre el HPP y fueron los que manejó el Servicio de Endocrinología para derivarnos a los pacientes y para valorar su indicación quirúrgica y se han detallado anteriormente en el apartado de tratamiento (John P. Bilezikian et al., 2014).

A todos los enfermos se les realiza sistemáticamente una exploración laríngea previa y posterior a la cirugía para valorar la movilidad de las cuerdas vocales.

Las técnicas quirúrgicas empleadas en el Servicio de ORL del Hospital Dr. Peset para el tratamiento del HPP son básicamente dos: paratiroidectomía vía abierta o convencional y cirugía mínimamente invasiva que se realiza radioguiada con minigammacámara. Las cirugías han sido realizadas por el mismo equipo pero no por el mismo cirujano.

La pauta de actuación es la siguiente:

Ante la sospecha de un adenoma por las pruebas de localización preoperatorias realizadas, se plantea la elección de CMI.

Se indica un abordaje tradicional cuando se sabe de antemano que se trata de una hiperplasia (HP secundario o MEN) y se dispone de pruebas de localización preoperatorias negativas. También lógicamente cuando se debe asociar una tiroidectomía.

En el caso de las pruebas preoperatorias negativas se plantea de entrada un abordaje unilateral, ya que en un porcentaje importante de casos puede tratarse de un adenoma. Si en la exploración unilateral no se localiza un adenoma, o se encuentran dos glándulas hiperplásicas, o habiendo localizado un adenoma tras su exéresis no ha descendido la PTH intraoperatoria, se procede a la exploración bilateral.

A continuación se describen las diferentes técnicas tal y como se practican en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset.

Paratiroidectomía abierta:

Este es el abordaje que podemos llamar clásico o convencional que comprende la exploración bilateral y la unilateral.

Material y métodos

Antes de iniciar la intervención o en la fase inicial de la cirugía se procede a la extracción de la primera muestra de sangre para determinación de PTHi, muestra que se conserva en frío.

Con el paciente en decúbito supino y el cuello en hiperextensión, se realiza una incisión de Kocher, similar a la que se realiza para la tiroidectomía, hasta la fascia de la musculatura prelaríngea. Se levanta un colgajo superior miocutáneo que incluye piel, músculo platisma y el tejido celular subcutáneo hasta el nivel del borde inferior del cartílago tiroides. Según las características anatómicas y la altura de la incisión realizada, si es necesario se despega un pequeño colgajo inferior hasta el nivel esternoclavicular.

Una vez expuesta la musculatura prelaríngea se secciona la línea alba y se separa la musculatura de la cara anterior del tiroides de forma amplia, desde la inserción tiroidea de la musculatura hasta el esternón, y lateralmente hasta vislumbrar el paquete vascular yúgulo-carotídeo, para así exponer bien toda el área de posible localización de las paratiroides. En caso de ser necesario para una mejor exposición se puede seccionar la musculatura, si bien en la cirugía de la paratiroides generalmente no es necesario. Esta separación ha de ser más cuidadosa que en la tiroidectomía para evitar dañar la superficie del tiroides con la hemorragia que eso supone y porque, aunque es poco frecuente, se podría encontrar una paratiroides en la cara anterior del tiroides sobre todo en su porción inferior y tratarse de una de las posibles localizaciones ectópicas de las paratiroides inferiores.

Se diseña el borde lateral de la glándula tiroides y, tras ligadura de la vena tiroidea media, se voltea el hemitiroides en sentido anteromedial para abordar la cara posterior del mismo.

Llegados a este punto, no es infrecuente encontrar un adenoma claro. Si es así, se procede a su disección roma de forma cuidadosa, no siendo necesario buscar el recurrente pero sí hacer la disección pensando en la posibilidad de su cercanía y ante la menor duda o complicación proceder a su localización.

En los casos en que no se encuentre la glándula patológica, o se trate de una hiperplasia y falte alguna glándula por encontrar, hay que proceder a

la búsqueda de las mismas. Para ello no existe una sistemática establecida y cada cirujano desarrolla la suya.

A continuación se describe la utilizada en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset se busca sobre la zona posterior del lóbulo tiroideo teniendo en cuenta que la paratiroides superior se suele localizar por encima del plano horizontal definido por la arteria tiroidea inferior y por detrás (dorsalmente) al plano sagital definido por el nervio recurrente, y la paratiroides inferior suele estar por debajo de la arteria tiroidea inferior y por delante del plano del recurrente.

En este momento será necesario localizar la arteria tiroidea inferior y el nervio recurrente si bien no hace falta su disección completa como en una tiroidectomía, sino únicamente la necesaria para exéresis de la paratiroides.

Si no localizamos las paratiroides en el área, habrá que ampliar la búsqueda a las zonas de posible migración de las glándulas paratiroides. Habrá que buscar en:

- Área tímica, ligamento tirotímico y lengüeta tímica. Primero se busca por debajo del polo inferior tiroideo y si no se encuentra nada se tracciona la lengüeta tímica con una pinza de Allis. Hay que tener presente que en esa zona, la porción más posterior, discurre el nervio recurrente.
- Espacio retrofaríngeo y retroesofágico.
- Vaina carotídea.
- Pedículo tiroideo superior. En esta fase de la operación, no es raro que el músculo esternotiroideo abraza la parte superior del lóbulo, disimulando así una parte del compartimento, por lo que si no es posible separarlo bien, se debe seccionar con el fin de obtener una mejor exposición.
- Por último hay que contemplar la necesidad de hacer una hemitiroidectomía por la posibilidad de que exista una paratiroides intratiroidea.

Material y métodos

Una vez localizada la patología, el procedimiento es diferente según los hallazgos. A continuación se describe que se hace en cada situación:

Si se encuentra un adenoma se extirpa y se remite a estudio intraoperatorio para confirmación histológica. Se debe buscar la glándula normal de ese mismo lado, si bien no es necesario su remisión a estudio anatomopatológico. Si se ha realizado exploración unilateral, no se realiza exploración contralateral en busca de un posible adenoma doble, salvo que no haya un descenso adecuado de la PTH intraoperatoria.

En los casos de hiperplasia la técnica empleada en el Servicio es la paratiroidectomía total con autoimplante. Se localizan las 4 glándulas intentando dejarlas en el lecho. Una vez localizadas todas, se extirpan y se remite a estudio intraoperatorio una porción de cada una para confirmar que todas son paratiroides.

En todos los casos, a los 10 minutos de extirpado todo el tejido paratiroideo patológico se hace la segunda extracción de sangre que junto con la primera se remite a laboratorio para determinación de PTH.

Si la intraoperatoria es confirmativa y la PTH desciende más de un 50%, en el caso de un adenoma damos por finalizada la cirugía y si se trata de una hiperplasia, se procede a reimplantar una porción de la de aspecto más normal (unos 4-6 mm) generalmente en el músculo ECM.

Se termina la cirugía suturando la musculatura prelaríngea, dejando un drenaje aspirativo tipo Redón en cada lado explorado, se sutura el colgajo en dos planos: músculo cutáneo y piel. Según la evolución del paciente y los controles analíticos se retira el drenaje a las 48 horas y se da de alta al enfermo con controles por nuestra parte y por parte del Servicio de Endocrinología.

Cirugía mínimamente invasiva:

Como ya se ha comentado anteriormente, la técnica empleada en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset es la CMI vía abierta radioguiada con minigammacámara.

Indicación y planificación:

La indicación y planificación de la cirugía se basa en los estudios de localización preoperatorios: la gammagrafía con Tc99-SESTAMIBI y la ecografía. La primera sugiere el diagnóstico de adenoma único y la ecografía además de confirmar la sospecha diagnóstica, aporta información muy valiosa respecto a la localización del adenoma.

En función de los hallazgos de la ecografía, básicamente se definen dos situaciones:

La primera situación es aquella en la que el adenoma se encuentra por detrás del parénquima tiroideo tanto a nivel superior como inferior. (Figura 2).

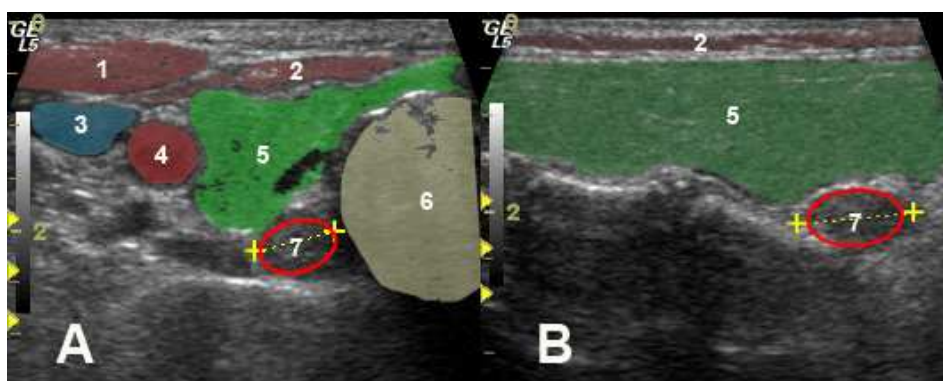


Figura 2. Ecografía paratiroidea. A: Corte transversal. B Corte longitudinal. 1: ECM. 2 Musculatura pretiroidea. 3 Vena yugular. 4 Arteria carótida. 5 Glándula tiroides. 6 Tráquea. 7 Adenoma.

En este tipo de situaciones se indica la vía de abordaje lateral en la que se localiza el borde anterior del esternocleidomastoideo, se separa de la musculatura pretiroidea y del tiroides, se localizan los grandes vasos, yugular y carótida que se separan y de este modo se accede directamente al adenoma, evitando la disección mucho más amplia que requiere la vía tradicional (despegamiento de la musculatura en línea media y del tiroides, y disección de la cara lateral de la glándula). (Figura 3).

Material y métodos

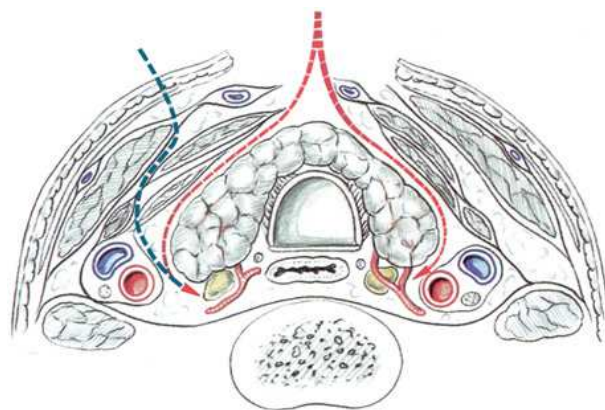


Figura 3. Vías de abordaje. En rojo abordaje tradicional. En verde vía de abordaje lateral.(Santini, Castillo, Poissonnet, & F., 1997).

Este abordaje proporciona una excelente visión del área retrotiroidea y sus elementos (recurrente y arteria tiroidea inferior), es más directo, más rápido con un poco de práctica y como requiere menos despegamiento, genera menos fibrosis postoperatoria. Resulta especialmente útil en caso de reintervenciones ya que se trata de un campo generalmente exento de fibrosis.

La segunda situación es en adenomas inferiores en los que no hay glándula tiroidea por delante del adenoma. En estos casos se opta por una vía central, separando musculatura en línea media y abordando directamente el adenoma, ya que no requiere separación de la glándula tiroidea. (Figura 4).

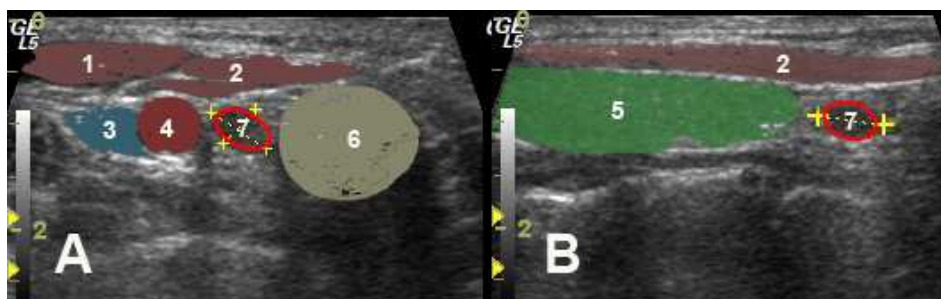


Figura 4. Ecografía paratiroidea. A: Corte transversal. B: Corte longitudinal. 1: ECM. 2 Musculatura pretiroidea. 3 Vena yugular. 4 Arteria carótida. 5 Glándula tiroidea. 6 Tráquea. 7 Adenoma.

Técnica:

Con el paciente en quirófano, durante la inducción anestésica se procede a la inyección del radiotrazador por parte del médico nuclear.

Una vez dormido e intubado el enfermo se procede a la extracción de una primera muestra de sangre que será la primera muestra para la determinación de la PTH intraoperatoria y se conserva en frío.

A los 10-15 minutos de la inyección del radiotrazador, se coloca la gammacámara sobre el área quirúrgica y se toma una imagen del campo, donde se aprecia la silueta tiroidea y la zona de hipercaptación sugestiva de ser la paratiroides patológica. (**Imagen 5**).

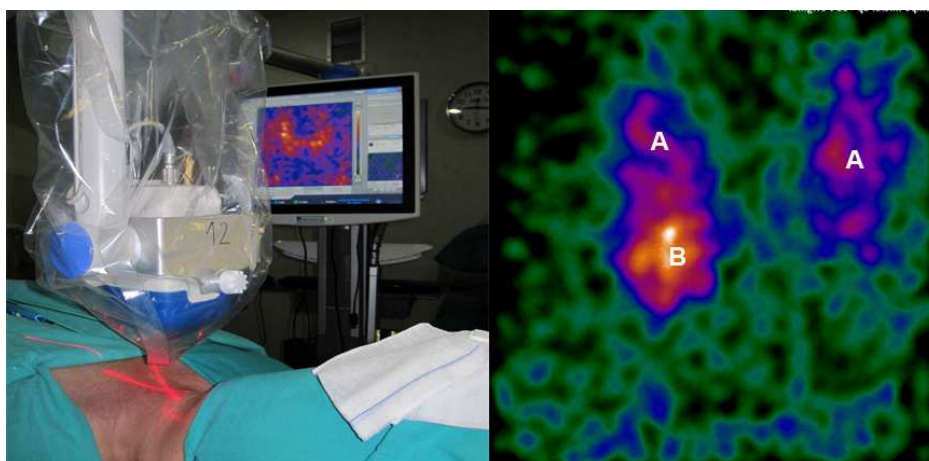


Imagen 5. Gammagrafía inicial. A Silueta tiroidea. B Área hipercaptante.

Con posterioridad se pone el puntero de bario sobre el campo y se mueve hasta localizar el punto exacto de hipercaptación. Esto indica que en esa localización, a mayor o menor profundidad se encuentra el adenoma. (**Imagen 6**).

Material y métodos

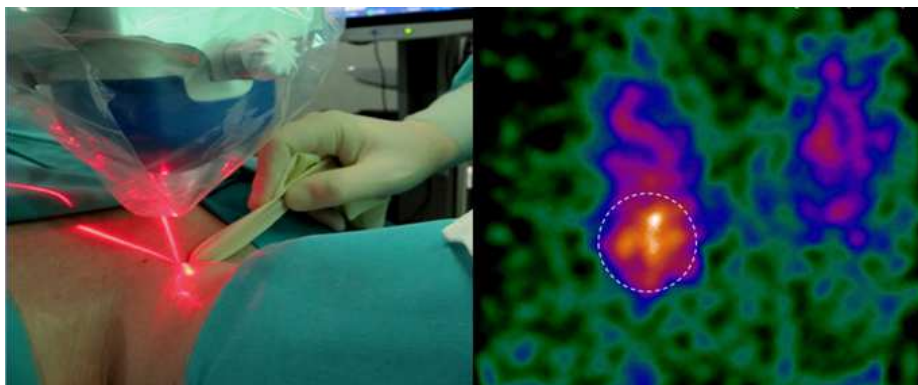


Imagen 6. Localización en el campo de la zona hipercaptante con el puntero de bario.

Se marca la piel en ese punto y ya retirada la gammacámara se realiza la incisión sobre el mismo y se procede a la búsqueda del adenoma por la vía que sea más pertinente según el caso.

Vía central: consiste en la realización de una incisión entre 2 y 3 cm en línea media, se levanta un pequeño colgajo hasta llegar a la musculatura pretiroidea que se separa en línea media, localizando de este modo la pared anterior traqueal. Proseguimos en la disección a nivel paratraqueal, hasta que se localiza el adenoma, que se extirpa. (**Imagen 7**).

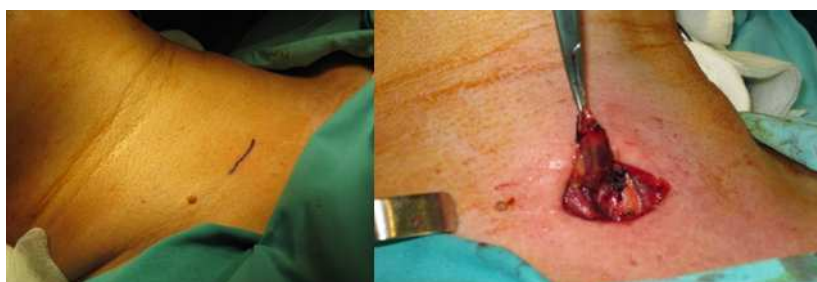


Imagen 7. CMI abierta vía central.

Vía lateral: se realiza una incisión a la altura marcada por la gammacámara, horizontal de unos 2-3 cm a nivel de borde anterior del

ECM procurando centrarla en el mismo. Se levanta un pequeño colgajo despegando piel, tejido celular subcutáneo y platisma alrededor de la incisión no mayor de 1 cm. Así se identifican el borde anterior del músculo ECM y la musculatura pretiroidea. (**Imagen 8**).



Imagen 8. Incisión e identificación de borde anterior del ECM y musculatura pretiroidea.

Se disecan ambas estructuras con lo que nos encontramos con grandes vasos y la cara lateral del tiroides. Con posterioridad, se separan los grandes vasos junto con el músculo ECM hacia fuera. El tiroides se diseca hacia la parte medial junto con la musculatura.

Alcanzado este punto se identifica con facilidad el adenoma, procediéndose a su exéresis con disección roma y cuidadosa para evitar la rotura de la cápsula del mismo (**imagen 9**). Si en la disección no se ha identificado el nervio recurrente con claridad se debe evitar en lo posible la coagulación con diatermia. El pedículo se liga con hilo o clip vasculares.

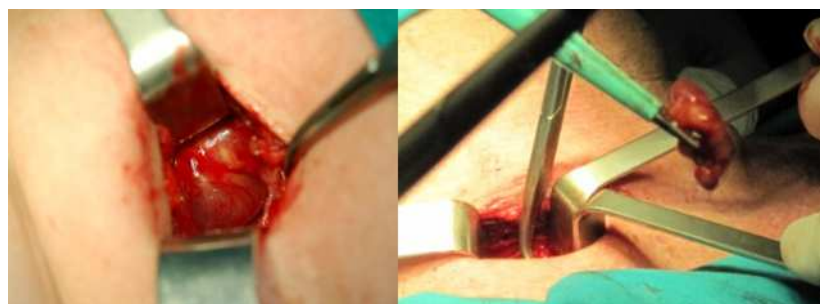


Imagen 9. Identificación y exéresis del adenoma.

Material y métodos

Una vez extirpada la pieza y antes de remitirla a estudio anatomopatológico intraoperatorio, se realiza una gammagrafía “ex vivo” de la misma para comprobar que se trata del tejido hipercaptante de la gammagrafía.

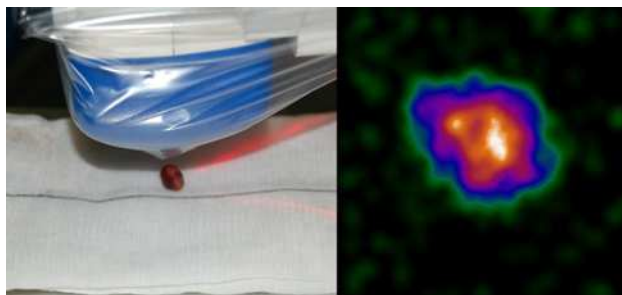


Imagen 10. Gammagrafía ex vivo.

Por último, se coloca de nuevo la minigammacámara sobre el campo, para comprobar que ha sido extirpado todo el tejido hipercaptante.

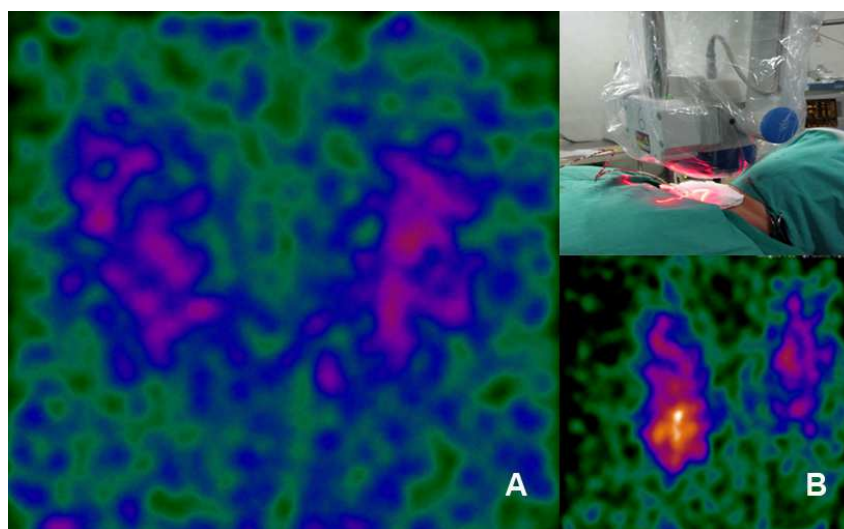


Imagen 11. Gammagrafía final: en la imagen postextéresis (A) se aprecia la ausencia de la zona hipercaptante de la imagen inicial B.

A los 10 minutos de la exéresis de lo que sospechamos que se trata del adenoma, se obtiene una segunda muestra de sangre que junto con la primera se mandará a laboratorio.

Si la muestra anatomopatológica intraoperatoria es confirmativa y la PTH desciende más de un 50% se da por finalizada la cirugía.

Con posterioridad, en Sala de Hospitalización se realiza un control analítico la tarde de la intervención y otro a la mañana siguiente. Si se ha puesto Redón, éste se revisa a las 24 horas. Si no hay descenso importante del calcio y si el Redón no ha drenado mucho se retira y se da de alta al paciente.

Al alta no se pauta calcioterapia oral si no hay hipocalcemia.

4. 3. 4 Estudio anatomopatológico

En todos los enfermos se valora intraoperatoriamente el material obtenido y con posterioridad se hace el estudio definitivo. Las piezas se pesan, se miden y se registra la información acerca del aspecto externo, color y consistencia. Se seccionan por la mitad, una mitad será para el estudio por congelación y la otra para el estudio definitivo con formol al 10%.

Valoración intraoperatoria: antes de la congelación de la pieza, se realiza una impronta sobre un porta, después se coloca sobre una platina para congelarla en nitrógeno líquido. La impronta del material se tiñe con Hematoxilina-Eosina y Diff-Quik para su estudio citológico. De la parte congelada se obtienen cortes con el criostato Bright a -25°C y se realiza una tinción rápida con Hematoxilina-Eosina para su estudio al microscopio. El material remanente será fijado en formol al 10% para su estudio anatomopatológico definitivo.

Estudio definitivo: Tras el fijado en formol del material, se procede a su inclusión en parafina. De la pieza se obtienen cortes de $5\text{ }\mu\text{m}$ y se tiñen con Hematoxilina-Eosina. Para diferenciar entre tejido tiroideo o paratiroideo (en caso de dudas) se realizan estudios especiales, que en la pieza congelada son con Oil Red O y sobre los cortes parafinados se

realiza un estudio inmunohistoquímico para Tiroglobulina (policlonal DAKO 1/3000).

4. 3. 5 Estudio estadístico

Los programas STATA y Excel 2003 (Microsoft Office) nos han permitido la realización de una base de datos y el análisis de las variables de los pacientes a través de toda la información recogida, calculándose los parámetros estadísticos adecuados.

Dentro el periodo estudiado se realizaron 143 intervenciones de HPP de las cuales hubo 65 CMIs iniciales pero se reconvirtieron 4 a cirugías abiertas.

Para poder valorar si los resultados obtenidos eran comparables al estudio que se realizó en el mismo Servicio anteriormente, se hizo una valoración del tamaño muestral. El estudio anterior que se realizó en el año 2002, abarcando un periodo comprendido entre enero de 1997 y mayo de 2001, analizaba 71 enfermos con un porcentaje de éxitos del 95,77%.

En el estudio sobre el número de individuos que necesitábamos para la comparación, obtuvimos que con 61 individuos operados vía CMI y con un 96,72% de curación, teníamos tamaño muestral suficiente para alcanzar un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80% e incluso podíamos elevar la potencia al 90% (Doménech, 2014).

Se estudió la normalidad de las variables cuantitativas continuas a través de la prueba Kolmogorov-Smirnov. Los datos de las variables continuas normales se resumen con la media y la desviación estándar, y en el caso de las variables continuas no normales mediante los valores de mediana y cuartiles. El estudio de las posibles relaciones entre variables continuas normales, se ha hecho con la correlación de Pearson y cuando una no seguía una distribución normal, se ha utilizado con la correlación de Spearman. La comparación de las medias se ha realizado con las pruebas Análisis de la varianza y t-Student-Fisher, cuando la variable continua no seguía una distribución normal se realizó el estudio con la prueba no

Material y métodos

paramétrica de Wilcoxon. La comparación de proporciones se ha realizado con la prueba de Ji-cuadrado (Doménech, 2014).

El programa STATA ha sido utilizado para realizar las gráficas y el Excel para realizar las tablas.

RESULTADOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

5. RESULTADOS

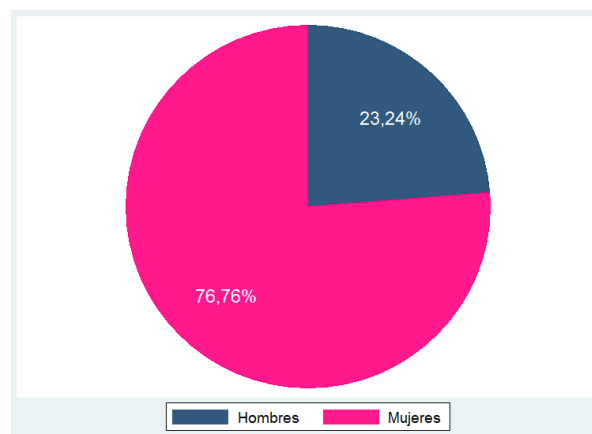
Los resultados del trabajo sobre la CMI abierta radioguiada con minigammacámara en el HPP se dividen en 2 apartados: en el primero se presentan los resultados descriptivos sobre variables y aspectos estudiados. En el segundo apartado se presentan los resultados del estudio analítico y comparativo de las variables y aspectos descritos.

5. 1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

5. 1. 1 Características de los pacientes

En el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, se intervinieron 142 enfermos de hiperparatiroidismo primario, durante el periodo de estudio (junio de 2006 - febrero de 2014). Los pacientes han sido contabilizados como 143 casos porque una paciente se reintervino debido a la persistencia del HPP tras la primera intervención por un adenoma doble.

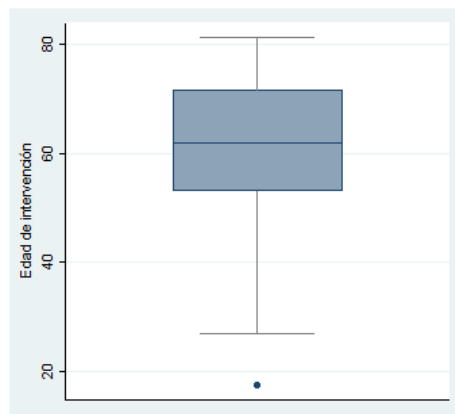
La distribución por género de los enfermos estudiados muestra que el 76,76% eran mujeres, (108 pacientes) y el 23,24% hombres (34 enfermos). Se observa una frecuencia de presentación mayor en mujeres; concretamente existe una relación 3,3 veces superior de mujeres respecto a hombres que puede verse representada en la **gráfica 1**.



Gráfica 1. Distribución por edad de los pacientes intervenidos

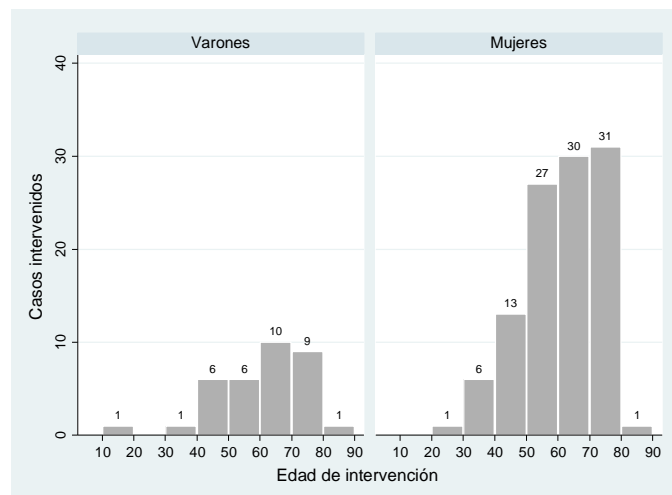
Resultados. Estudio descriptivo.

La media de **edad** de los 143 casos intervenidos es de 61,05 años (DS 12,64 años), con un rango comprendido entre 17,44 y 81,34 años. La distribución de la edad de los casos intervenidos se representa en las siguientes **gráficas 2 y 3**. El 50% de la población estudiada se agrupa entre los 53 y los 71,5 años.



Gráfica 2. Distribución por edad

Como se observa en la **gráfica 3**, el 76,5% de varones y el 81,65% de mujeres son mayores de 50 años. No obstante también se identificaron enfermos jóvenes con HPP; un varón menor de 20 años y una mujer menor de 30.



Gráfica 3. Distribución de edad por género

5. 1. 2 Antecedentes clínicos

El 97,89% (140 pacientes) eran hiperparatiroidismos primarios esporádicos y el 2,11% (3 pacientes) presentaban Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN). Todos los MEN fueron del tipo 1 y uno de ellos se identificó a partir del estudio de un familiar, concretamente de su hermana.

En un enfermo se sospechó asociación familiar, pero fue descartada.

52 casos que representan el 36,36% de los 143 estudiados, tenían antecedentes tiroideos o de cirugía paratiroidea según se describe en la siguiente **tabla 3**:

Patología	% de casos	Casos
Patología nodular	28,67%	41
Otra patología tiroidea	3,5%	5
Cirugía de tiroides	2,1%	3
Cirugía de paratiroides	2,1%	3
	36,36%	52

Tabla 3. Distribución de los antecedentes tiroideos y paratiroides

En el 61,5% de los enfermos las sospechas diagnósticas de HP se iniciaron a través de un hallazgo analítico casual (87 pacientes). En un 9,1% (13 enfermos) el diagnóstico se inició a raíz de las manifestaciones musculoesqueléticas y en un 7,7% (11 pacientes) fueron las manifestaciones renales las que dieron lugar a sospecha diagnóstica. Las manifestaciones digestivas llevaron al diagnóstico en un 2,11% de los enfermos (3 pacientes) y en un 1,4% las psiquiátricas (2 pacientes). Aproximadamente un 7% (10 pacientes) debutó con una crisis hipercalcémica.

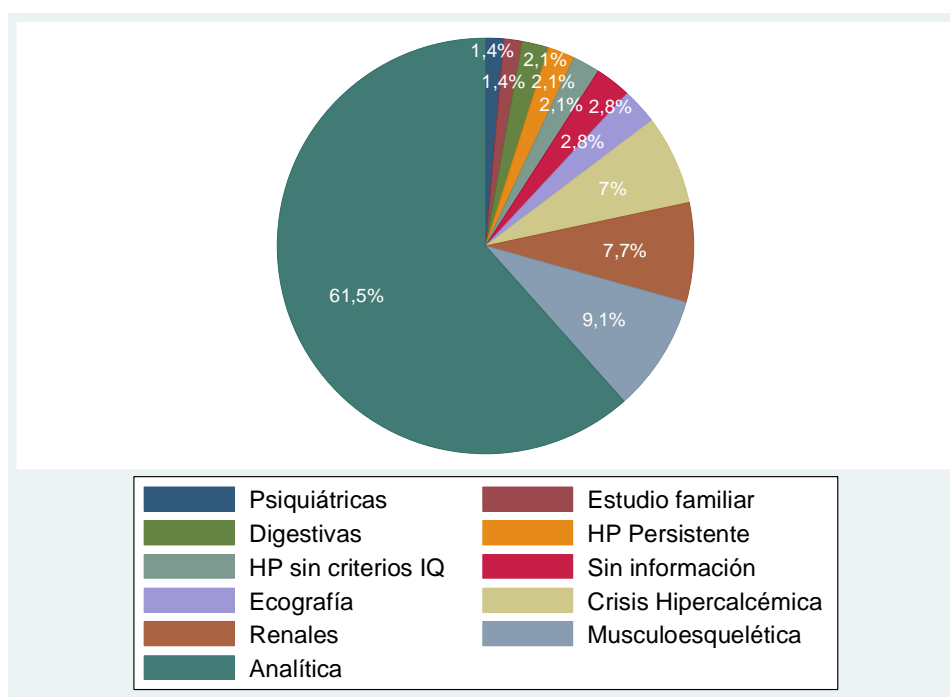
Un 2,11% eran enfermos con un HPP persistente (3 pacientes) y un 2,11% (3 pacientes) sufrían un HP que tras el seguimiento clínico fue cumpliendo criterios de indicación quirúrgica.

Resultados. Estudio descriptivo.

En un 1,4% (2 pacientes) se llegó al diagnóstico a través del estudio familiar y en un 2,8% (4 pacientes), los estudios ecográficos de tiroides solicitados por otro motivo, iniciaron la sospecha diagnóstica.

En el 2,8% restante (4 pacientes) no se encontró información en la historia clínica.

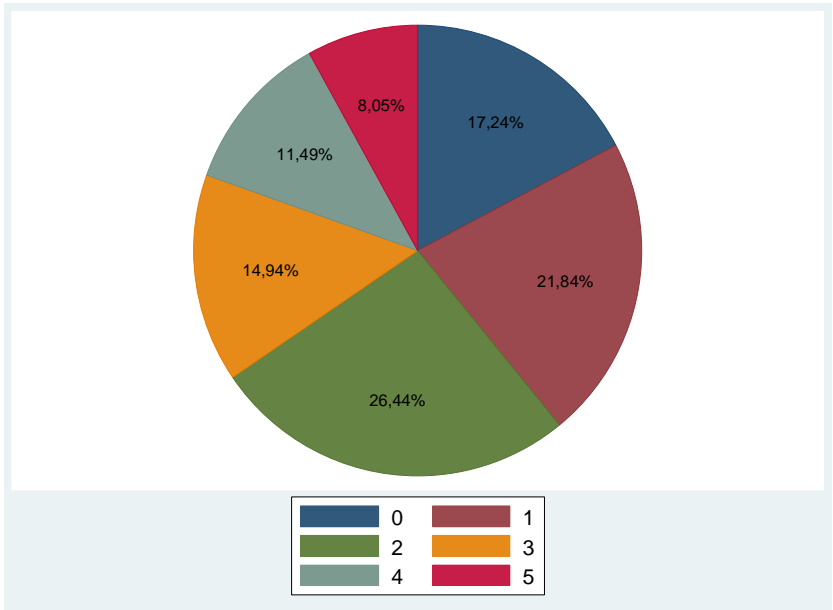
La **gráfica 4** muestra la representación de la distribución porcentual de las causas de sospecha diagnóstica.



Gráfica 4. Distribución de las causas y sospechas diagnósticas. IQ: intervención quirúrgica.

De los 87 enfermos en los cuales el hallazgo analítico llevo al diagnóstico, solo un 17,24% (15 pacientes) no presentaban ninguna clínica; el resto, un 82,76%, sí tenían al menos una manifestación clínica. (**Gráfica 5**).

Resultados. Estudio descriptivo.



Gráfica 5. Distribución de la cantidad de ítems clínicos de los pacientes diagnosticados a través de analítica.

El 87,33% de los enfermos en los que existía **sintomatología clínica**, la que se observó con mayor frecuencia registrada en las historias clínicas fue la musculoesquelética que aparecía en el 57,34% de los pacientes. Por el contrario, la menos frecuente, fueron las crisis hipercalcémicas, observadas en 6 enfermos y que suponen una frecuencia del 4,2%.

En la **tabla 4** se muestra la frecuencia por orden decreciente de presentación de la sintomatología clínica registrada en los pacientes estudiados.

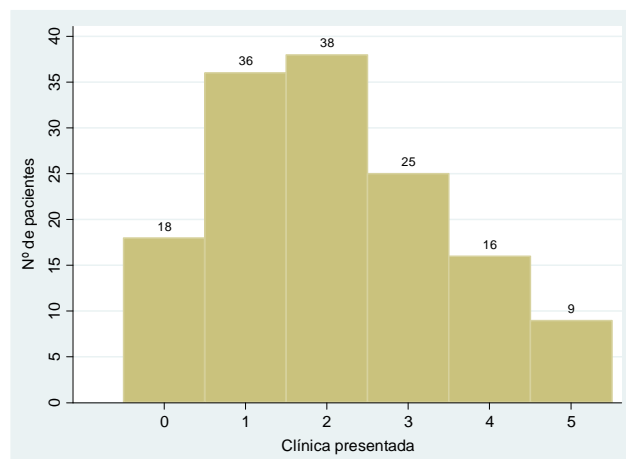
Resultados. Estudio descriptivo.

Sintomatología clínica	% de pacientes
Musculoesquelética	57,34%
HTA	41,96%
Renal	36,36%
Psiquiátrica	20,98%
Digestiva	19,58%
Intolerancia a la glucosa / DM2	15,38%
Astenia / fatiga	11,19%
Crisis hipercalcémica	4,2%

Tabla 4. Presentación de la clínica

La **gráfica 6** muestra la distribución de la cantidad de **síntomas/ítems clínicos** identificados y registrados en la documentación clínica de todos los pacientes estudiados hasta el momento en el que se remitieron para intervenir quirúrgicamente.

Se observa que el 61,97% de los enfermos reunía 2 o más ítems clínicos asociados al hiperparatiroidismo. La relación de síntomas considerados en este trabajo se presenta en páginas anteriores en el apartado de metodología.



Gráfica 6. Cantidad de ítems clínicos presentados por los pacientes

5. 1. 3 Parámetros analíticos

En la **tabla 5** se pueden leer las diferencias de los valores analíticos observados en los parámetros analíticos iniciales previos a la intervención, y los finales tras un año de observación posterior a la cirugía; los cuales se presentan en medianas y cuartiles (Q₁ y Q₃) porque las variables no siguen una distribución normal, tal y como se ha explicado en el apartado de metodología. Además de los parámetros descriptivos se incluyen también los valores del rango de normalidad.

	Parámetros analíticos				Rango normal
	Mediana Preop.	Q ₁ - Q ₃ Preop.	Mediana Al año	Q ₁ - Q ₃ Al año	
PTH	159,9	111 - 232,9	54	40 - 62,9	15 - 65 pg/ml
Calcio Corregido	11,09	10,77 - 11,69	9,52	9,26 - 9,83	8,4 - 10,2 mg/dl
Fósforo	2,6	2,3 - 3	3,5	3,1 - 3,9	2,3 - 4,7 mg/dl
Cloro	108	106 - 110	106	105 - 108	98 - 107 mEq/l
Creatinina	0,8	0,7 - 1	0,76	0,69 - 1,03	0,6 - 1,2 mg/dl
Vitamina D	28	15 - 32	33	26 - 38,2	Varones 30 - 854 ng/dl
	18,1	12,6 - 28,73	25	18,4 - 32,4	Mujeres 25 -1008 ng/dl

Tabla 5. Resumen de los parámetros analíticos preoperatorios y de control. Q₁: primer cuartil. Q₃: tercer cuartil.

Se puede observar que los parámetros más importantes, la PTH y el calcio previos a la intervención, son superiores a los límites que establece el rango normalidad, y que al ser observados tras un año de evolución se encuentran en el rango de normalidad.

Parámetros analíticos iniciales o preoperatorios: el 97,89% de los pacientes presentaba concentraciones de **PTH** superiores a 65 pg/ml.

El 90,91% de los enfermos tenía concentraciones de **calcio corregido** superiores a 10,2 mg/dl. El 9,09% restante eran normocalcémicos.

El 23,7% de los pacientes presentaba antes de la intervención concentraciones del **fósforo** por debajo límite inferior (2,3 mg/dl).

El 42,73% de los enfermos mantenía niveles de **cloro** superiores a 107mEq/l.

Resultados. Estudio descriptivo.

El 8% de los pacientes tenía niveles de **creatinina** superiores a 1,2 mg/dl.

El 61,54% de los enfermos varones mantenía niveles de **vitamina D** inferiores a los límites normales para los varones (30 ng/dl). Y el 69,44% de las mujeres tenía niveles de vitamina D inferiores a los límites normales aplicados en mujeres (25 ng/dl).

Parámetros analíticos finales al año de la intervención: el 20,74% conservó valores de **PTH** por encima del límite superior (65 pg/ml).

En los resultados del **calcio corregido**, un 7,25% perduraron por encima del límite superior (10,2 mg/dl).

Ningún paciente presentó valores inferiores de **fósforo** a 2,3 mg/dl.

El 27,91% de los enfermos mantuvo niveles de **cloro** superiores a 107mEq/l.

El 18,58% conservó niveles de **creatinina** superiores a 1,2 mg/dl.

En el 42,86% de los pacientes varones persistieron niveles de **vitamina D** final inferiores a los límites normales (30 ng/dl) y en el 47,54% de las mujeres persistieron niveles de vitamina D final inferiores a los límites normales (25 ng/dl).

El 14,96% de los enfermos sufrió un hipoparatiroidismo.

Los datos analíticos postoperatorios están influidos por otros factores, la comorbilidad de los enfermos ya que en la fecha de control anual un 22,54% (32 pacientes) presentaba un déficit de vitamina D y un 5,63% (8 pacientes) tenía una función renal alterada. También influye el efecto de la medicación pautada.

Algunos enfermos que mantuvieron unos niveles de PTH superiores a los límites analíticos normales se fueron considerando curados por parte del Servicio de Endocrino según su evolución y sus patologías concomitantes.

5. 1. 4 Estudio localizador preoperatorio y minigammacámara de los adenomas

En el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, en la práctica clínica habitual se utilizan los resultados asociados de la ecografía de alta resolución y de la gammagrafía 99mTc-SESTAMIBI, realizados por el mismo explorador. Es por ello que los resultados se muestran conjuntamente.

Solo en una paciente no se realizó el estudio localizador preoperatorio (ecografía de alta resolución y gammagrafía 99mTc-SESTAMIBI) en el Hospital Universitario Dr. Peset, porque había sido derivada desde otro centro con las pruebas ya realizadas.

Consideramos adenoma simple cuando el HPP se debe a una enfermedad uniglandular y ésta no se localiza ectópicamente.

El estudio preoperatorio por lados del **total de adenomas** reveló una sensibilidad total del 90,98% y una especificidad total del 89,62%. En la minigammacámara la sensibilidad fue del 96,44% y la especificidad del 96,52% (ver **tabla 6**).

El estudio preoperatorio por lados, reveló una sensibilidad en los **adenomas simples** del 95,45% y una especificidad del 96,92%. En la minigammacámara la sensibilidad fue del 98,28% y la especificidad del 100% en estos casos.

En la siguiente tabla se recoge la validez del estudio preoperatorio y de la minigammacámara por lados en las diferentes situaciones posibles.

Resultados. Estudio descriptivo.

Validez de los estudios localizadores por lateralidad						
Estudio		Total	Adenomas simples	Patología tiroidea	Adenomas dobles	Adenomas etópicos
Estudio preoperatorio	Sensibilidad	90,98%	95,45%	86,21%	43,8%	100%
	Especificidad	89,62%	96,92%	90%	50%	69,2%
Minigamma- cámara	Sensibilidad	96,44%	98,28%	95%	71,4%	100%
	Especificidad	96,52%	100%	90,47%	71,4%	91,7%

Tabla 6. Validez del estudio preoperatorio y de la minigammacámara por lado.

Se puede observar como el estudio localizador preoperatorio tiene peores resultados que la minigammacámara. Los peores resultados de las pruebas localizadoras se producen cuando existen adenomas dobles.

Validez de los estudios localizadores por cuadrantes					
Estudio		Total	Adenomas simples	Patología tiroidea	Adenomas dobles
Estudio preoperatorio	Sensibilidad	85,69%	90,7%	84%	40%
	Especificidad	75,4%	79,59%	73,1%	40%
Minigamma- cámara	Sensibilidad	93,04%	98,21%	86,4%	55,56%
	Especificidad	95,17%	100%	91,3%	55,56%

Tabla 7. Validez del estudio preoperatorio y de la minigammacámara por cuadrantes.

Cuando se valora la **validez por cuadrantes** observamos que la minigammacámara es muy superior al estudio localizador preoperatorio.

En 9 ocasiones (6,29% del total de casos) se completó el estudio preoperatorio; en 7 casos con TC, en un caso con SPECT y en otro con una ampliación de la gammagrafía aplicada a todo el cuerpo.

- En 2 casos en los que se solicitó una TC fue porque la zona de captación gammagráfica no era accesible a la ecografía. En otro

Resultados. Estudio descriptivo.

caso la gammagrafía y la ecografía marcaban lados diferentes y se pidió una TC. En un enfermo a través de la gammagrafía se sospechó un adenoma doble que posteriormente la TC confirmó.

- También en la segunda operación de la paciente que persistió y fue reintervenida se realizó una TC.
- En 3 ocasiones el estudio preoperatorio fue negativo, por lo que en dos casos se pidió una TC y en otro se solicitó un SPECT.
- La ampliación del estudio gammagráfico a todo el cuerpo, se hizo por parte del Servicio de Medicina Nuclear: el estudio localizador preoperatorio evidenció una lesión de 4 cm, de ecogenicidad y contornos irregulares que hacía sospechar una neoplasia; realizaron la extensión para estudiar posibles lesiones a distancia que finalmente no se confirmaron. En la anatomía patológica se informó como adenoma.
- Únicamente en 2 ocasiones de las 9, en las que hubo que ampliar el estudio localizador preoperatorio, se intervino vía CMI. En ambas ocasiones se obtuvo curación.

En 8 pacientes (5,63% del total de enfermos) el estudio localizador preoperatorio mostró patología tiroidea asociada y no conocida anteriormente:

- 7 pacientes presentaron adenomas. El estudio localizador preoperatorio acertó en un enfermo, falló en 2 y fue negativo en 4.
- Un paciente presentó hiperplasia. El estudio localizador preoperatorio fue negativo.
- El estudio con minigammacámara solo se hizo en 3 de los 7 enfermos con adenoma y acertó todas las veces, en el caso de la hiperplasia se realizó también pero fue negativo.

Resultados. Estudio descriptivo.

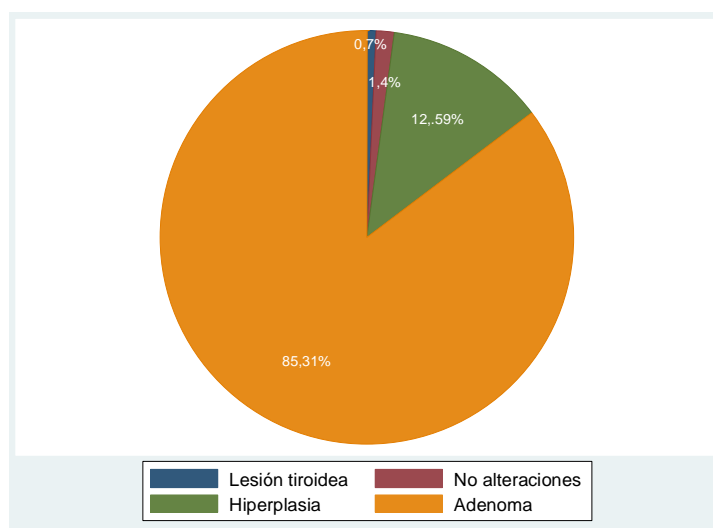
El estudio con minigammacámara se realizó en el 72,73% (104 casos). En el resto 27,27% (39 casos) no se hizo y se intervino mediante cirugía abierta.

En 2 ocasiones la minigammacámara localizó el adenoma en posición diferente a la señalada por el estudio localizador preoperatorio, lo que llevó a realizar también directamente cirugía abierta.

5. 1. 5 Anatomía Patológica

El estudio histológico de las piezas obtenidas dio como resultado un 85,31% de adenomas (122 casos) y un 12,59% de hiperplasias (18 casos). En un 1,4% (2 casos) no se encontraron alteraciones patológicas y un 0,7% (1 caso) se correspondía con una lesión tiroidea.

En la siguiente **gráfica 7** se representa la distribución porcentual de los tipos de lesiones hallados.



Gráfica 7. Porcentajes de tipo de histología

La lesión tiroidea fue informada desde el Servicio de Anatomía Patológica como adenoma oncocítico de tiroides. Durante la cirugía de este caso, la biopsia intraoperatoria informaba de que se trataba de un adenoma de

Resultados. Estudio descriptivo.

paratiroides; la PTH intraoperatoria no se consideró válida por hemolisis de la muestra. Los niveles de PTH y calcio tras la operación persistieron elevados pero la paciente rechazó una segunda cirugía, motivo por el cual se mantuvo tratamiento médico.

El primer enfermo en el que no se encontraron alteraciones patológicas en el estudio histológico, el estudio preoperatorio no identificó ninguna lesión; se hizo un SPECT como ampliación del estudio localizador preoperatorio en el cual tampoco se identificó ninguna lesión. Se realizó cirugía abierta directamente y el estudio anatomopatológico intraoperatorio de la lesión sospechosa extraída, la clasificó como nódulo tiroideo; así que se prosiguió extrayendo las 2 paratiroides contralaterales con un descenso del 70,19% de la PTH intraoperatoria. La anatomía patológica definitiva fue de tejido tiroideo sin alteraciones y los niveles de PTH y calcio persistieron elevados. Por sus comorbilidades, el paciente no se reintervino y está en tratamiento médico.

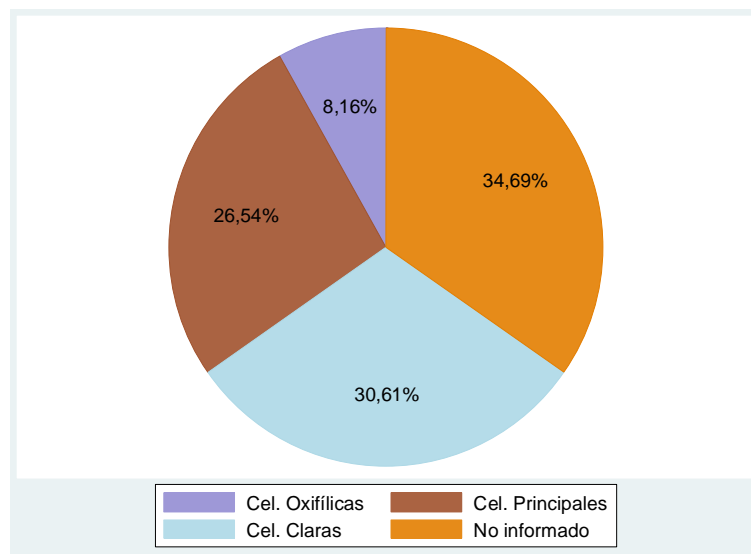
La segunda paciente en la que no se encontraron alteraciones patológicas en el estudio histológico, la cirugía transcurrió sin incidencias y la enferma curó pero la anatomía patológica definitiva fue de tejido paratiroideo sin alteraciones.

El valor medio del **tamaño** de los adenomas, en su mayor diámetro, fue de 1,9 cm (DS 0,99). Los tamaños mínimos y máximos fueron 0,14 cm y 5,5 cm.

El **peso** no seguía una distribución normal; el valor mediano fue de 0,92 gr (Q_1 0,47, Q_3 2,1). Los pesos mínimos y máximos fueron de 60 mg y de 9,6 gr.

Las **variedades histológicas** identificadas en los adenomas fueron: un 30,61% con predominio de células claras, un 26,54% con predominio de células principales, un 8,16% de células oxifílicas y en un 34,69% no se referenció la celularidad. (Se detalla la distribución observada en la siguiente **gráfica 8**).

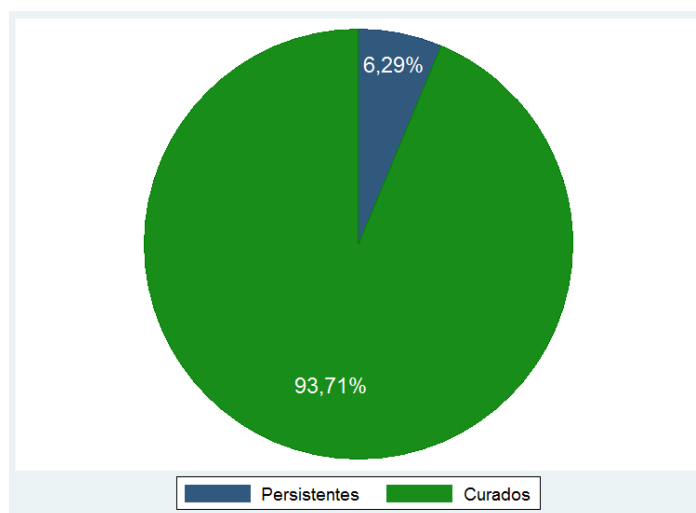
Resultados. Estudio descriptivo.



Gráfica 8. Distribución de histología de los adenomas

5. 1. 6 Cirugía

Según el control evolutivo de las concentraciones de calcio corregido, de los niveles de PTH, de la sintomatología y de las patologías personales se observaron en total, un 93,71% de curaciones (134 pacientes) y un 6,29% de persistencias (9 pacientes).



Gráfica 9. Detalle de los pacientes curados y no curados

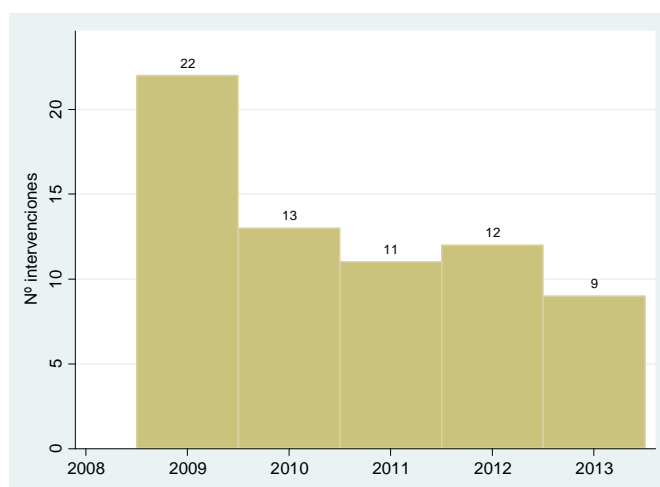
Resultados. Estudio descriptivo.

Se realizaron **143 intervenciones quirúrgicas: 71 mediante CMI y 72 cirugías abiertas**. Uno de los enfermos estudiados fue intervenido dos veces como ya se ha mencionado en párrafos anteriores.

Las CMI representan un 49,7% del total de todo el estudio.

Desde el inicio del periodo de recopilación de historias clínicas de pacientes, en septiembre del año 2006 y hasta el año 2009 solo se realizaron cirugías abiertas en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset porque hasta el año 2009 no se implantó la CMI. En el año 2009 se realizaron 22 intervenciones tipo CMI, posteriormente el número bajó hasta aproximadamente la mitad cada año y si contamos a partir del año 2009 **representan el 59,2% de todas las cirugías aplicadas al HPP**.

La evolución de la frecuencia de intervenciones tipo CMI anuales realizadas por el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia se presenta en la **gráfica 10**. No se presentan los datos del año 2014 porque el estudio finalizó a principios de año.



Gráfica 10. Intervenciones CMI por año. Los datos de 2014 son incompletos respecto al tiempo.

De las CMI realizadas, el 33,8% fueron por vía central y el 66,2% restante fueron por vía lateral.

En el subgrupo de 72 cirugías abiertas hubo 21 en las cuales se asoció cirugía de tiroides además de haberse realizado paratiroidectomía. Representan el 29,16% y un 14,69% del total de las 143 intervenciones quirúrgicas realizadas.

Reducción de la PTH intraoperatoria (PTHi)

Cuando la reducción de los niveles de PTHi entre la primera muestra y la obtenida tras la extracción del tejido sospechoso es superior al 50%, se considera que se ha extirpado todo el tejido glandular patológico. Los valores de la reducción de la PTHi no siguen una distribución normal y se presentan los datos en mediana y cuartiles.

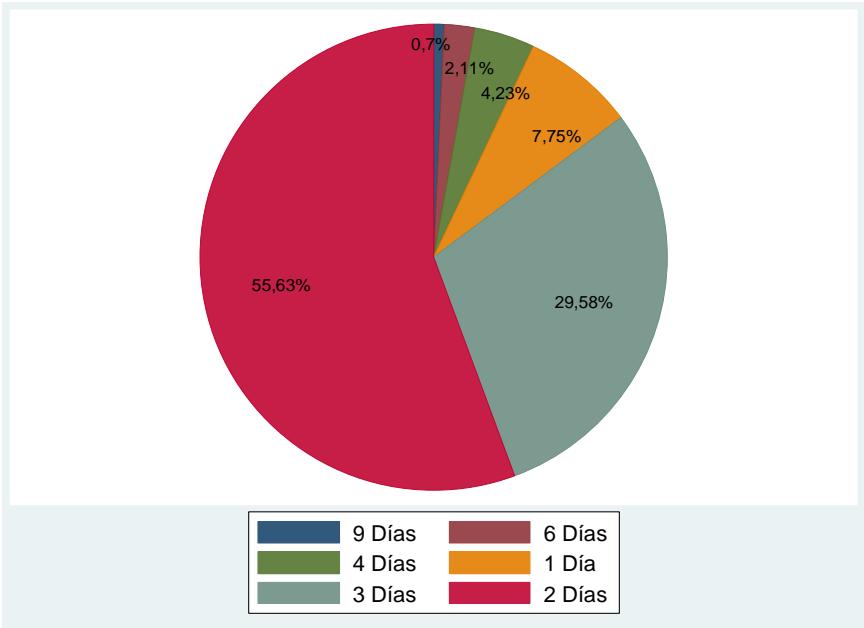
Reducción de la PTHi %		
Mediana	Q ₁	Q ₃
80,91%	67,25%	87,11%

Tabla 8. Q₁: primer cuartil Q₃: tercer cuartil.

Estancia postoperatoria

La estancia postoperatoria general fue de 2,44 días. En un 55,63% de 2 días; en un 29,58% de 3 días; en un 7,75% de 1 día; en un 4,23% de 4 días; en un 2,11% de 6 días y en un 0,7% de 9 días, caso que corresponde a una paciente que sufrió hipocalcemia sintomática. Hubo una enferma que no se pudo obtener información de los días de ingreso.

Resultados. Estudio descriptivo.



Gráfica 11. Estancia postoperatoria general

Estudio de las complicaciones: quirúrgicas, del HP y enfermedades relacionadas

De todas las intervenciones realizadas, 143 actos quirúrgicos, se observaron 12 complicaciones que representan un 8,39%.

4 complicaciones fueron debidas a la cirugía y representan un 2,8% de los 143 actos quirúrgicos. Y se produjeron por: sangrado postoperatorio tras una cirugía abierta y 3 lesiones permanentes del nervio recurrente.

No hubo ninguna infección de la herida ni dehiscencia de sutura.

Complicaciones quirúrgicas			
	Hemorragia	Lesión N. recurrente permanente	Total
CMI		1	1
C. Abierta	1	2	3
Total	1	3	4

Tabla 9. Complicaciones quirúrgicas

Resultados. Estudio descriptivo.

Hubo otras 4 afectaciones temporales del nervio recurrente, que se recuperaron espontáneamente, las cuales no se incluyen como complicaciones.

Un 5,59% (8 de los 143 casos) sufrieron complicaciones debidas al hiperparatiroidismo: presentaron hipocalcemias sintomáticas. 5 de ellas fueron catalogadas como síndrome de hueso hambriento por el Servicio de Endocrinología y se resolvieron con tratamiento médico. Varios enfermos sufrieron 2 efectos secundarios a la vez. En el único caso en el que hubo que reintervenir, no hubo complicaciones.

Complicaciones del HP			
	Hipocalcemia sintomática	Hueso hambriento	Total
CMI	0	1	1
C. Abierta	3	4	7
Total	3	5	8

Tabla 10. Complicaciones del Hiperparatiroidismo

El control anual de los 142 enfermos dio como resultado: un 13,38% (19 pacientes) sufrieron un hipoparatiroidismo, 22,54% (32 pacientes) presentaron un déficit de vitamina D y 5,63% (8 pacientes) tenían una función renal alterada.

De los 122 enfermos con adenomas un 5,74% (7 pacientes) sufrieron un hipoparatiroidismo, 24,59% (30 pacientes) presentaban un déficit de vitamina D y 5,74% (7 pacientes) tenían una función renal alterada.

	Total de pacientes		Adenomas					
			Total ademonas		Adenomas CMI		Adenomas CA	
Hipoparatiroidismo	19	13,38%	7	5,74%	2	3,28%	5	8,20%
Déficit de vitamina D	32	22,54%	30	24,59%	21	34,43%	9	14,75%
Función renal alterada	8	5,63%	7	5,74%	2	3,28%	5	8,20%

Tabla 11. Hipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas en los pacientes con adenomas.

En los 21 casos en los que se hizo también cirugía de tiroides hubo 3 hipoparatiroidismos, que representan el 14,29%.

Reconversiones y reintervenciones

De los 71 casos en los que se programó CMI, en 63 casos (88,73%) se finalizó la intervención con dicho abordaje, mientras que en 8 casos (11,27%) hubo que reconvertir el procedimiento quirúrgico a cirugía abierta.

Las reconversiones se explican por los siguientes hechos o circunstancias: en 5 casos se produjo una incorrecta localización de la glándula en el estudio preoperatorio y de la minigammacámara. De ellas 1 caso fue debido a un adenoma doble, 2 casos fueron hiperplasias y otros 2 casos fueron nódulos tiroideos los que captaron. Las 3 reconversiones restantes fueron debidas a un adenoma intratiroideo, a un adenoma tan profundo que no era accesible a través de una incisión mínima y por último, a un caso en que falló la PTHi que no descendió.

Solo en un caso se reintervino; se trató de una mujer de 51 años y medio, que presentaba un adenoma doble. Durante el estudio preoperatorio inicial, solo se identificó una de las lesiones y se intervino a través de CMI sin incidencias. La PTH intraoperatoria solo descendió un 9,25%, pero como la anatomía patológica intraoperatoria era sospechosa de adenoma y considerando además el transcurso de la operación y la lesión encontrada, se interpretó como un error de la PTH. La anatomía patológica definitiva identificó el adenoma de paratiroides. Tras la intervención no disminuyeron los niveles de PTH por lo que se hizo otro estudio con ecografía y gammagrafía que se amplió con TC, la cual descubrió otro posible adenoma.

En la segunda intervención se practicó cirugía abierta. Se localizaron las otras 3 paratiroides sin encontrarse diferencias significativas en su tamaño por lo que se trató como una hiperplasia: se quitaron 2 y se reimplantó la tercera. La PTHi descendió un 86,18% y evolucionó sin

Resultados. Estudio descriptivo.

complicaciones, pero quedó como secuela un cuadro clínico de hipoparatiroidismo. La anatomía patológica definitiva de la segunda operación fue de tejido paratiroideo normal y adenoma.

Localización de los adenomas

Las localizaciones de los adenomas según los lados son similares, aproximadamente en el 50,54% de los casos fueron del lado derecho y en el 49,46% restante del lado izquierdo.

Por cuadrantes, la localización más frecuente fue en los inferiores; el inferior derecho con 36,56% y el cuadrante inferior izquierdo con 34,41%. Con gran diferencia encontramos localizaciones en los cuadrantes superiores: izquierdo con un 9,68% y derecho con un 8,6%.

Hubo varias ocasiones en las cuales el adenoma no estaba claramente ubicado en un cuadrante, considerándose ubicado en los lados derecho e izquierdo, (5,38% de los casos).

En la siguiente tabla se recopilan los porcentajes de presentación atendiendo a los lugares de localización.

Adenomas simples	
Localización	%
Lado derecho	50,54
Lado izquierdo	49,46
Cuadrante inferior derecho	36,56
Cuadrante inferior izquierdo	34,41
Cuadrante superior izquierdo	9,68
Cuadrante superior derecho	8,60
Localización derecha	5,38
Localización izquierda	5,38

Tabla 12. Porcentajes de localización de los adenomas simples

Resultados. Estudio descriptivo.

Adenomas ectópicos y adenomas dobles

Hubo 13 pacientes que presentaron adenomas ectópicos y 11 que presentaron adenomas dobles que en términos relativos suponen el 10,66% y el 9,02% respectivamente de los 122 adenomas estudiados. Y el 9,15% y el 7,75% respectivamente del total de enfermos estudiados.

Adenomas ectópicos	
Localización	n
Timo	6
Retroesofágico	4
Intratiroideo	2
Vaina carotídea	1
	13

Tabla 13. Localización de los adenomas ectópicos

De los 13 adenomas que el estudio localizador preoperatorio identificó como ectópicos, en 7 se realizó CMI y en 6 se realizó cirugía abierta.

De los 7 casos en los que se practicó CMI, 3 se encontraban en zona tímica, 2 en zona retroesofágica y uno en la vaina carotídea. En un caso se comenzó como CMI pero se reconvirtió a cirugía abierta al detectarse que era intratiroideo.

Localización de los dobles adenomas	
81,81%	
Caso 1	sup dcho sup izq
Caso 2	sup dcho sup izq
Caso 3	sup dcho inf izq
Caso 4	sup dcho inf izq
Caso 5	sup dcho inf izq
Caso 6	sup dcho inf dcho
Caso 7	sup dcho inf dcho
Caso 8	sup dcho inf dcho
Caso 9	sup dcho inf dcho
Caso 10	sup izq inf dcho
Caso 11	sup izq inf dcho
	11
	18,18%
	36,36%
	54,54%

Tabla 14. Localización por cuadrantes de los adenomas dobles

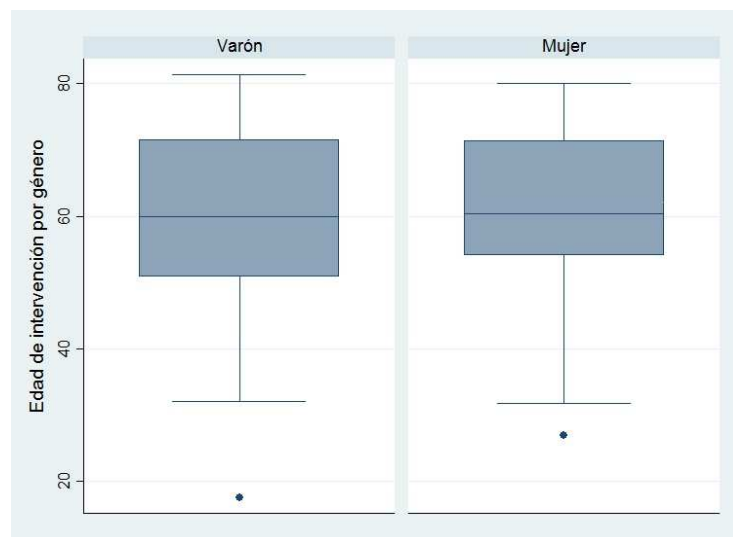
Resultados. Estudio descriptivo.

En cuanto a los 11 adenomas dobles, encontramos que se trataba de patología de la glándula superior derecha en el 81,81% y en el 54,54%, es patológica la glándula inferior derecha. En el 36,36% de los adenomas dobles, ambas glándulas patológicas están en el mismo lado y se trata del lado derecho.

5. 2 ESTUDIO COMPARATIVO

5. 2. 1 Características de los pacientes y antecedentes clínicos

El estudio por edades y género que representa la **gráfica 12** muestra una edad media de 60,41 años (DS 14,43) en los varones y de 61,25 años (DS 12,09) en las mujeres.



Gráfica 12. Edad de intervención por género

Aunque aparentemente las edades medias sean similares, en un estudio detallado se observan diferencias significativas en la distribución de las edades de presentación ($p < 0,01$). La distribución en varones tiene una presentación con predominio en edades más jóvenes que en las mujeres.

En la siguiente tabla se observa como en el intervalo de edad 40-49 años en los varones se agrupa el 17,65% mientras que en las mujeres el 11,93%. En el siguiente intervalo, el porcentaje de varones se mantiene pero en el de las mujeres asciende hasta el 24,77%.

Resultados. Estudio comparativo.

Edad	Varones			Mujeres		
	n	%	% acum	n	%	% acum
10-19	1	2,94%	2,94%	0	0%	0%
20-29	0	0%	2,94%	1	0,92%	0,92%
30-39	1	2,94%	5,88%	6	5,5%	6,42%
40-49	6	17,65%	23,53%	13	11,93%	18,35%
50-59	6	17,65%	41,18%	27	24,77%	43,12%
60-69	10	29,41%	70,59%	30	27,52%	70,64%
70-79	9	26,47%	97,06%	31	28,44%	99,08%
80-89	1	2,94%	100%	1	0,92%	100%
	34	100%		109	100%	

Tabla 15. Distribución de los pacientes por décadas de edad. % acum: porcentaje acumulado.

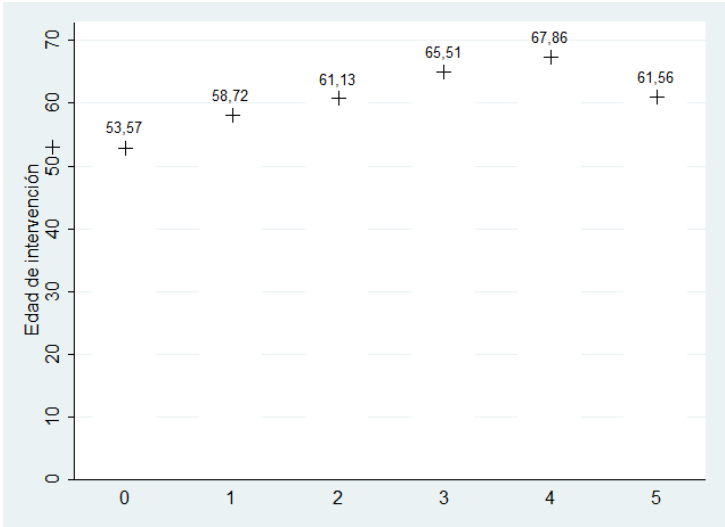
El estudio de la relación entre la edad y la cantidad de ítems clínicos presentados demuestra que la relación existente fue significativa ($p < 0,01$). Los enfermos que presentaron 3 y 4 manifestaciones clínicas tenían una edad superior a la muestra en general y al resto de grupos (0, 1, 2 y 5).

Clínica	Edad media (DS)	n
General	61,05 (12,64)	143
0	53,49 (16,21)	19
1	58,72 (12,21)	36
2	61,13 (11,4)	38
3	65,51 (10,45)	25
4	67,86 (10,76)	16
5	61,56 (11,41)	9

Tabla 16. Edad media según intensidad de la clínica. N.s.: no significativo.

Como se observa en la siguiente gráfica las edades medias, según la intensidad clínica, tienden a ir aumentando. Esta tendencia lineal es significativa con una $p < 0,01$.

Resultados. Estudio comparativo.



Gráfica 13. Edad media según intensidad de la clínica. Tendencia lineal.

El estudio entre la edad y la clínica presentada, mostró que los pacientes con clínica musculoesquelética tenían una edad superior. Esto también sucedió en los enfermos con crisis hipercalcémicas.

Clínica	Edad media (DS)		p
	Clínica presente	Clínica no presente	
Renal	58,76 (12,53)	62,3 (13,18)	n.s.
Musculoesquelética	63,39 (10,77)	57,23 (15,07)	< 0,01
Digestiva	62,92 (11,72)	60,8 (13,63)	n.s.
Psiquiátrica	61,67 (11,93)	60,93 (13,32)	n.s.
HTA	62,63 (10,35)	57,09 (13,92)	n.s.
Crisis hipercalcémica	71,76 (12,98)	60,48 (9,16)	= 0,04
Astenia Fatiga	62,6 (12,79)	63,17 (12,45)	n.s.
Intol. Gluc. / DM2	67,65 (9,41)	62,76 (12,77)	n.s.

Tabla 17. Edad y clínica presentada. N.s.: no significativo.

También se han realizado comparaciones entre género y clínica, así como entre género y anatomía patológica sin que se hayan obtenido resultados destacables.

5. 2. 2 Parámetros analíticos preoperatorios

Parámetros analíticos preoperatorios y antecedentes clínicos

El estudio de la clínica presentada y los datos analíticos preoperatorios reflejó diferencias en el calcio corregido cuando los pacientes manifestaron clínica renal y como es evidente en las crisis hipercalcémicas. También encontramos diferencias significativas en los niveles de creatinina entre los enfermos con o sin crisis hipercalcémicas. Se detalla en las tablas siguientes.

	Mediana (Q ₁ - Q ₃)		p
	Clínica renal	No clínica renal	
Calcio corregido preoperatorio (mg/dl)	10,9 (10,53 - 11,41)	11,22 (10,8 - 11,83)	= 0,038

Q₁: primer cuartil Q₃: tercer cuartil

	Mediana (Q ₁ - Q ₃)		p
	Crísis hipercalcémica	No crisis hipercalcémica	
Calcio corregido preoperatorio (mg/dl)	12,41 (12,08 - 13,21)	11,05 (10,8 - 11,5)	<0,01

Q₁: primer cuartil Q₃: tercer cuartil

	Mediana (Q ₁ - Q ₃)		p
	Crísis hipercalcémica	No crisis hipercalcémica	
Creatinina preoperatoria (mg/dl)	1,09 (1,01 - 1,49)	0,8 (0,7 - 0,99)	= 0,0236

Q₁: primer cuartil Q₃: tercer cuartil

Tablas 18, 19 y 20. Diferencias analíticas según la clínica presentada. Q₁: primer cuartil Q₃: tercer cuartil.

Se observa que los pacientes con clínica renal mostraban niveles de calcio corregido inferiores a los enfermos sin clínica renal.

Los pacientes con crisis hipercalcémicas presentaban niveles de calcio corregido y de creatinina superiores al resto de enfermos.

Resultados. Estudio comparativo.

Se aplicó la prueba estadística t-Student para comparar los datos clínicos y los datos analíticos preoperatorios. En aquellas relaciones que mostraron diferencias significativas se realizó el estudio no paramétrico de Wilcoxon porque las variables no siguen una distribución normal. La relación entre los niveles de PTH y crisis hipercalcémicas, así como la de los niveles de creatinina y las alteraciones de la glucosa fueron significativos al hacer el estudio t-Student pero no fue así al realizar el estudio no paramétrico de Wilcoxon.

Pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico

Los casos con calcio corregido mayor a 10,2 (90,91%) tuvieron en general más clínica que los enfermos normocalcémicos. Sin embargo los pacientes normocalcémicos fueron más numerosos en presentar 2 y 5 ítems clínicos, ésta diferencia fue significativa con una $p = 0,018$.

Cantidad ítems clínicos	Hipercalcemicos	Normocalcemicos
0	13,95%	0%
1	27,13%	7,7%
2	23,26%	61,54%
3	17,83%	15,38%
4	12,4%	0%
5	5,43%	15,38%
	100%	100%

Tabla 21. Relación entre los niveles de calcio e intensidad de la clínica

Profundizando en este apartado, los enfermos normocalcémicos presentaban más clínica renal que los pacientes hipercalcémicos de forma significativa.

Clínica	Hipercalcémicos		Normocalcémicos	
	n	%	n	%
Sin clínica renal	86	66,15%	5	38,46%
Clínica renal	44	33,85%	8	61,54%
	130		13	

p = 0,048

Tabla 22. Diferencias en la presentación de clínica renal entre hipercalcémicos y normocalcémicos.

El 61,54% de los enfermos normocalcémicos presentaron clínica renal, mientras el 66,15% de los pacientes hipercalcémicos no presentaron clínica renal. Esta diferencia fue levemente significativa con una $p = 0,048$.

Los demás estudios de las posibles diferencias entre los enfermos normocalcémicos e hipercalcémicos como son los antecedentes tiroideos o los hallazgos que llevaron al diagnóstico, no dieron diferencias; incluso los niveles de PTH, que eran diferentes en cada caso, no fueron significativos.

Parámetros analíticos preoperatorios y anatomía patológica

Se realizó una valoración entre los parámetros analíticos preoperatorios según el resultado de la anatomía patológica y hubo diferencias en los parámetros de PTH, calcio, fósforo y cloro entre adenomas e hiperplasias.

Diferencias bioquímicas entre adenomas e hiperplasias			
	Adenomas	Hiperplasias	p
PTH preoperatoria (pg/ml)	159,9 (113 - 231,7)	116,05 (92 - 160)	< 0,01
Calcio corregido preoperatorio (mg/dl)	11,14 (10,8 - 11,73)	10,65 (9,8 - 11,05)	< 0,01
Cloro preoperatorio (mEq/l)	108 (106 - 110)	105 (104 - 106)	< 0,01
Fósforo preoperatorio (mg/dl)	2,57 (0,048)*	3,03 (0,15)*	< 0,01

Tabla 23. Diferencias analíticas preoperatorias según la anatomía patológica. Los resultados se expresan mediante el valor de la Mediana (Q1 - Q3), excepto los valores del fósforo cuya distribución normal permite resumirlos en media y desviación estándar.

Se observa que los pacientes con adenomas presentaban niveles de PTH, calcio corregido y de cloro (preoperatorios) más altos y de fósforo más bajos que los enfermos con hiperplasias. El fósforo preoperatorio sigue una distribución normal y por eso los datos se resumen con media y desviación estándar.

Resultados. Estudio comparativo.

La correlación entre los parámetros analíticos preoperatorios y las características de los adenomas fue positiva significativamente. La PTH preoperatoria y calcio corregido preoperatorio en caso del peso. Y de la PTH preoperatoria, el calcio corregido preoperatorio y el cloro preoperatorio, con el tamaño.

La correlación entre la vitamina D y el tamaño de los adenomas tuvo una significación de 0,055 con una relación negativa de una $r = -0,32$.

El estudio entre el tamaño y el peso de los adenomas con los parámetros preoperatorios se detalla a continuación:

	Parámetro	r	p
Peso del adenoma	PTH preoperatoria (pg/ml)	0,48	< 0,01
	Calcio corregido preoperatorio (mg/dl)	0,36	< 0,01
Tamaño del adenoma	PTH preoperatoria (pg/ml)	0,29	< 0,01
	Calcio corregido preoperatorio (mg/dl)	0,36	< 0,01
	Cloro preoperatorio (mEq/l)	0,23	< 0,044

Tabla 24. Correlación entre parámetros analíticos preoperatorios y las características de los adenomas.

En el estudio correlativo se ha hecho la prueba de Spearman porque siempre al menos una de las variables no seguía una distribución normal.

5. 2. 3 Cirugía de los adenomas

De los 122 pacientes con adenomas, simples, dobles y ectópicos, hubo 65 CMI's iniciales de las cuales se reconvirtieron 4 a cirugías abiertas. Dentro de estas 4 cirugías reconvertidas en 3 ocasiones se asoció cirugía de la glándula tiroides y solo en 1 caso se hizo exclusivamente cirugía de paratiroides. De las restantes 57 cirugías abiertas en 18 se asoció cirugía

Resultados. Estudio comparativo.

de la glándula tiroides. Por tanto se realizaron 61 CMI finalmente y 40 cirugías abiertas en las que solo se realizó cirugía de paratiroides.

Tipo cirugía					
CMI	65		61	Cir. Paratiroidea	61
		Reconversión	4	Cir. Paratiroidea	1
				Cir. Tiroidea asociada	3
CA	57		57	Cir. Paratiroidea	39
				Cir. Tiroidea asociada	18
			122		122

Tabla 25. Diferenciación de las cirugías tiroides y paratiroides. Cir.: cirugía.

De las 65 **CMI**s en los enfermos con adenomas, hubo que reconvertir 4 CMI a cirugías abiertas. Se finalizaron 61 CMI de las cuales el 96,72% (59 pacientes) **curaron** y el 3,28% (2 pacientes) persistieron.

Tipo cirugía	n	n	Resultado	n	%
CMI	62	61	Curados	59	96,72%
			Persistentes	2	3,28%
		Reconversión	1		
				61	

Tabla 26. Resultados de los adenomas operados vía CMI

Por otra parte se hicieron 39 **cirugías abiertas** y solo de glándulas paratiroides sobre enfermos con adenomas. Y también se realizó cirugía abierta a un caso reconvertido a partir de una intervención mediante CMI, así finalmente hubo 40 cirugías abiertas. De todos los enfermos que finalmente se operaron por cirugía abierta, el 92,5% (37 pacientes) **curaron** y el 7,5% (3 pacientes) persistieron.

Tipo cirugía	n	Resultado	n	n
Reconversión CMI	1	Curado	1	92,5%
CA	39	Curados	36	
		Persistentes	3	7,5%
40		40		

Tabla 27. Resultados de los adenomas operados vía cirugía abierta

Resultados. Estudio comparativo.

En las 2 tablas siguientes se recopila los resultados en cuanto a curación de los enfermos con adenomas. Los datos muestran pequeñas diferencias a favor de la CMI pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

Tipo cirugía	n	n	Resultado	n
CMI	62	61	Curados	59
			Persistentes	2
Reconversión		40	Curado	1
CA	39		Curados	36
			Persistentes	3
101		101		

Tabla 28. Resultados de los adenomas según el tipo de cirugía

	Total		CMI		CA	
	n	%	n	%	n	%
Curados	96	94,12%	59	96,72%	37	92,5%
No curados	5	4,90%	2	3,28%	3	7,5%
	101		p = 0,339			

Tabla 29. Resumen de resultados de los pacientes con adenomas

Hubo 18 cirugías abiertas y 3 CMIs reconvertidas en las que además de cirugía sobre las glándulas paratiroides, se hizo también **cirugía sobre el tiroides** y que se han excluido de los cálculos realizados anteriormente. De ellos el 90,5% (19 pacientes) curaron y el 9,5% (2 pacientes) persistieron.

Paratiroidectomías que asociaron cirugía de tiroides				
Tipo cirugía	n	Resultado	n	n
Reconversiones CMI	3	Curados	3	90,5%
CA	18	Curados	16	
		Persistentes	2	9,5%
21		21		

Tabla 30. Resultados de las paratiroidectomías que asociaron cirugía de tiroides

Reducción de la PTH intraoperatoriamente (PTHi)

El estudio de las relaciones y diferencias del descenso de la PTH intraoperatoria fue significativo en su comparación con el tamaño de los adenomas paratiroides y con los resultados de la cirugía.

Hubo correlación de la reducción de la PTH intraoperatoria con el tamaño glandular de los adenomas ($p < 0,01$; $r = 0,3023$). La correlación entre la reducción de la PTH intraoperatoria con el peso no fue significativa ($p = 0,0569$; $r = 0,2074$).

El estudio de las diferencias de la reducción de la PTHi en enfermos curados y no curados fue significativo ($p < 0,01$). Los pacientes curados presentaban en promedio porcentajes de reducción 34,28%, más altos que los persistentes (IC: 95%: 18,68 a 49,88%).

Estancia postoperatoria

La estancia media de los enfermos varía según el tipo de intervención quirúrgica realizada. Los pacientes sometidos a CMI tienen una estancia media de 2,11 días, mientras que los intervenidos mediante CA muestran una estancia media de 2,61 días.

Los datos de la estancia hospitalaria por días se resumen en la siguiente tabla.

Días de ingreso	Estancia postoperatoria								
	CMI			CA			Todas		
	n	%	% acum	n	%	% acum	n	%	% acum
1	10	16,39%	16,39%	0	0,00%	0	11	7,75%	7,75%
2	38	62,3%	78,69%	18	45%	45,0%	79	55,63%	63,38%
3	11	18,03%	96,72%	21	52,5%	97,50%	42	29,58%	92,96%
4	1	1,64%	98,36%	1	2,5%	100%	6	4,23%	97,19%
5	0	0%	98,36%	0	0%	100%	0	0%	97,19%
6	1	1,64%	100%	0	0%	100%	3	2,11%	99,3%
7	0	0%	100%	0	0%	100%	0	0%	99,3%
8	0	0%	100%	0	0%	100%	0	0%	99,3%
9	0	0%	100%	0	0%	100%	1	0,7%	100%
Desconocido	0	0%	100%	0	0%	100%	1	-	-
	61	100%		40	100%		143	100%	

Tabla 31. Días de ingreso en CMI y cirugías abiertas en cirugía solo en adenomas y de cirugía de paratiroides, y días de ingreso de toda la serie. % acum: porcentaje acumulado.

Resultados. Estudio comparativo.

El estudio de las diferencias entre los días de ingreso según la técnica quirúrgica fue significativo con $p < 0,01$. Observamos cómo los enfermos intervenidos vía CA están como mínimo 2 días ingresados. Casi el 80% de los pacientes intervenidos por CMI son dados de alta durante los 2 primeros días tras la intervención, mientras que en el mismo periodo de ingreso los casos intervenidos mediante CA no llegan al 50%. Si miramos las altas durante los 3 días de ingreso los porcentajes acumulados se equiparan.

En los enfermos de CMI se observan altas hospitalarias en el primer día tras la intervención en una proporción considerable frente a la CA que alcanza el 16,39%.

Comparación de los parámetros analíticos iniciales y de control anual

La variación de los datos analíticos preoperatorios **generales** y su control anual, muestra que todos disminuyeron excepto el fósforo y la vitamina D que aumentaron. Esas variaciones fueron significativas excepto en el caso de la creatinina y la vitamina D en el grupo de los hombres.

Parámetros analíticos generales						
	Mediana Preop.	Q ₁ - Q ₃ Preop.	Mediana Al año	Q ₁ - Q ₃ Al año	Rango normal	p
PTH	159,9	111 - 232,9	54	40 - 62,9	15 - 65 pg/ml	< 0,01
Ca Corregido	11,09	10,77 - 11,69	9,52	9,26 - 9,83	8,4 - 10,2 mg/dl	< 0,01
Fósforo	2,6	2,3 - 3	3,5	3,1 - 3,9	2,3 - 4,7 mg/dl	< 0,01
Cloro	108	106 - 110	106	105 - 108	98 - 107 mEq/l	< 0,01
Creatinina	0,8	0,7 - 1	0,76	0,69 - 1,03	0,6 - 1,2 mg/dl	n.s.
Vitamina D	28	15 - 32	33	26 - 38,2	Varones 30 - 854 ng/dl	n.s.
	18,1	12,6 - 28,73	25	18,4 - 32,4	Mujeres 25 -1008 ng/dl	= 0,013

Tabla 32. Cuartiles y mediana utilizados por no seguir las variables una distribución normal Q₁: primer cuartil Q₃: tercer cuartil Preop.: previo a la intervención quirúrgica.

En los **pacientes curados (tabla 33)** las variaciones entre los datos analíticos preoperatorios y los datos observados tras el control anual, son muy similares a los parámetros analíticos generales, presentados en la **tabla 32**, ya que representan el 93,71% del total.

Resultados. Estudio comparativo.

Parámetros analíticos de pacientes curados						
	Mediana Preop.	Q ₁ - Q ₃ Preop.	Mediana Al año	Q ₁ - Q ₃ Al año	Rango normal	p
PTH	148	110 - 217	46,5	34 - 59	15 - 65 pg/ml	< 0,01
Ca Corregido	11,05	10,7 - 11,6	9,38	9,17 - 9,7	8,4 - 10,2 mg/dl	< 0,01
Fósforo	2,5	2,2 - 2,9	3,5	3,1 - 3,9	2,3 - 4,7 mg/dl	< 0,01
Cloro	107	105 - 108	107	105 - 108	98 - 107 mEq/l	< 0,01
Creatinina	0,8	0,7 - 1	0,74	0,67 - 0,87	0,6 - 1,2 mg/dl	n.s.
Vitamina D	23,2	13 - 31,5	33	27,1 - 37,5	Varones 30 - 854 ng/dl	n.s.
	18,1	13 - 29	25	18,5 - 33,6	Mujeres 25 - 1008 ng/dl	= 0,0186

Tabla 33. Cuartiles y mediana utilizados por no seguir las variables una distribución normal Q₁: primer cuartil Q₃: tercer cuartil Preop.: previo a la intervención quirúrgica.

En los **pacientes persistentes** las variaciones entre los datos analíticos preoperatorios y su control anual, son significativas en el caso de la PTH, del calcio corregido y del fósforo.

Parámetros analíticos de pacientes persistentes						
	Mediana Preop.	Q ₁ - Q ₃ Preop.	Mediana Al año	Q ₁ - Q ₃ Al año	Rango normal	p
PTH	145	131 - 233	114	102 - 130	15 - 65 pg/ml	= 0,0165
Ca Corregido	11,04	10,63 - 11,56	10,25	9,78 - 10,37	8,4 - 10,2 mg/dl	< 0,01
Fósforo	2,8	2,6 - 2,9	3,05	2,85 - 3,2	2,3 - 4,7 mg/dl	= 0,0114
Cloro	106	105 - 110	106	105 - 109	98 - 107 mEq/l	n.s.
Creatinina	0,98	0,8 - 1,52	1,23	0,87 - 1,68	0,6 - 1,2 mg/dl	n.s.
Vitamina D	33,7	11 - 56,7	26,4	12,8 - 40	Varones 30 - 854 ng/dl	n.s.
	15,45	10,8 - 20,1	23,45	12,05 - 29,95	Mujeres 25 - 1008 ng/dl	n.s.

Tabla 34. Cuartiles y mediana utilizados por no seguir las variables una distribución normal Q₁: primer cuartil Q₃: tercer cuartil Preop.: previo a la intervención quirúrgica.

Estos resultados hay que leerlos con cautela porque algunos de estos enfermos estaban en tratamiento para el HP.

Complicaciones quirúrgicas, del HP y efectos adversos

En los actos quirúrgicos en los que se intervinieron solo las glándulas paratiroides, hubo 1 lesión permanente del nervio recurrente y ocurrió en una CMI.

Resultados. Estudio comparativo.

Si ampliamos la visión a todas las intervenciones de adenomas asociando también cirugía de tiroides encontramos el sangrado postoperatorio.

Tipo de cirugía		Hemorragia	Lesión N. recurrente permanente	Subtotal casos	%
Cir. Paratiroides	CMI	0	1	61	1,64%
	CA	0	0	40	0%
Cir. Paratiroides + Cir. Tiroides	CA	1	0	21	4,76%
Total adenomas		1	1	122	1,64%

Tabla 35. Complicaciones quirúrgicas de las cirugías de los adenomas paratiroides. Cir.: Cirugía. No están incluidas las hiperplasias.

Hubo otras 4 afectaciones temporales del nervio recurrente y que curaron espontáneamente, las cuales no incluimos como complicaciones. 2 fueron en CMIs y las otras 2 fueron en CMIs reconvertidas que asociaron cirugía de tiroides además de la cirugía de las glándulas paratiroides. Las otras 2 lesiones permanentes del nervio recurrente sucedieron en intervenciones de hiperplasias mediante CA.

En las cirugías de los adenomas solo se produjeron 2 complicaciones debidas al HP y fueron 2 huesos hambrientos, uno sucedió en una CMI y el otro en una CA, ninguno de ambos asociado a cirugía de tiroides.

Tipo de cirugía		Hueso hambriento	Subtotal casos	%
Cir. Paratiroides	CMI	1	61	1,64%
	CA	1	40	2,5%
Cir. Paratiroides + Cir. Tiroides	CA	0	21	0%
Total adenomas		2	122	1,64%

Tabla 36. Comparación de las complicaciones debidas al HP. Cir.: Cirugía. . No están incluidas las hiperplasias.

Respecto a las complicaciones quirúrgicas no hubo diferencias significativas entre las cirugías en las que solo se abordó la glándula paratiroides y en las que se asoció además cirugía de tiroides.

De los 19 hipoparatiroidismos que sucedieron en toda la serie, 7 se produjeron en los 122 casos de los adenomas, se resume en la tabla siguiente.

Tipo de cirugía		Hipoparatiroidismo	Subtotal casos	%
Cir. Paratiroides	CMI	2	61	3,28%
	CA	2	40	5%
Cir. Paratiroides + Cir. Tiroides	CA	3	21	14,3%
Total adenomas		7	122	5,74%

Tabla 37. Comparación de los efectos adversos. Cir.: Cirugía. . No están incluidas las hiperplasias.

No encontramos diferencias significativas en las complicaciones debidas al HP entre las cirugías en las que solo se abordó la glándula paratiroides y en las que se asoció cirugía de tiroides.

Encontramos diferencias en las complicaciones en el tipo de vía de abordaje de las CMIs (central vs lateral) pero no fueron significativas. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las complicaciones y el tipo de cirugía (CMI o cirugía abierta).

Adenomas ectópicos

De los 13 adenomas ectópicos intervenidos, 12 se curaron y 1 resultó persistente. Se realizaron 7 intervenciones tipo CMI (de las cuales una tuvo que reconvertirse por tratarse de un adenoma intratiroideo) y en 6 se realizó cirugía abierta. A continuación en las **tablas 38 y 39** se presentan los resultados.

Resultados. Estudio comparativo.

Adenomas ectópicos				
Tipo cirugía		n	Resultado	n
CMI		6	Curados	6
	Reconversión	1	Curado	1
CA		6	Curados	5
			Persistente	1
				13

Tabla 38. Resumen de los adenomas ectópicos

Adenomas ectópicos						
Tipo cirugía	CMI		CA		Total	
	n	%	n	%	n	%
Curados	6	100%	6	85,71%	12	92,31%
Persistente	0	0%	1	14,29%	1	7,69%

Tabla 39. Resultados de la cirugía de los adenomas ectópicos. La cirugía se tuvo que reconvertir está incluida en cirugías abiertas.

En los adenomas ectópicos no hubo diferencias ni relaciones entre los aspectos comparados. Tampoco tuvieron ninguna complicación.

Adenomas dobles

11 enfermos presentaron adenomas dobles, de los cuales 10 fueron curados inicialmente, 1 paciente persistió, se reintervino y se curó sin complicaciones aunque quedó con un hipoparatiroidismo. Se realizaron 8 cirugías abiertas y 3 fueron CMI, de las cuales una cursó sin incidencias, otra se tuvo que reconvertir y en la última, fue el caso que se tuvo que reintervenir.

A continuación en las **tablas 40 y 41** se muestran los resultados en cuanto a curación a las cirugías aplicadas en caso de adenomas dobles.

Resultados. Estudio comparativo.

Adenomas dobles		
Tipo cirugía	n	Resultado
CMI	1	Curado
	1	Persistente/Curado
	1	Curado
CA	8	Curados
11		

Tabla 40. Resumen de los adenomas dobles

En la paciente a la que se realizó CMI y curó, se hizo paratiroidectomía derecha guiada con gammacámara. Se encontró una paratiroides superior ligeramente aumentada de tamaño y una inferior de aproximadamente 1 cm de diámetro, por lo que se extirparon las dos. La anatomía patológica intraquirúrgica fue confirmativa de paratiroides. El descenso de PTH intraoperatoria fue del 91,5%.

Adenomas dobles						
Tipo cirugía	CMI		CA		Total	
	n	%	n	%	n	%
Curados	2	100%	9	100%	11	100%
No curados	0	0%	0	0%	0	0%

Tabla 41. Resultados de la cirugía de los adenomas dobles

No hubo diferencias ni relaciones de las de variables de los adenomas dobles respecto al resto de casos o pacientes. Ninguno tuvo complicaciones pero sí 4 enfermos quedaron con hipoparatiroidismo.

Pacientes con patología tiroidea y cirugía paratiroidea previa

El estudio de la repercusión de la existencia de antecedentes de patología tiroidea y cirugía paratiroidea previa en el resultado de la cirugía posterior se muestra en la siguiente tabla.

Resultados. Estudio comparativo.

El número y porcentaje de curaciones es inferior en los enfermos con patología tiroidea y cirugía paratiroidea previa; si bien las diferencias no son estadísticamente significativas.

	Con antecedentes	%	Sin antecedentes	%
Curados	48	92,31%	86	94,51%
No curados	4	7,69%	5	5,49%
	52	100%	91	100%

Tabla 42. Resultados de la cirugía según los antecedentes tiroideos y paratiroideos. Ant.: antecedentes.

DISCUSIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

6. DISCUSIÓN

Desde la primera paratiroidectomía exitosa realizada bajo anestesia local por Felix Mandl en el año 1925 hasta la actualidad, las técnicas exploratorias y quirúrgicas sobre las glándulas paratiroides han evolucionado considerablemente.

Inicialmente se consideraba imperativa la exploración bilateral del cuello y la identificación de las cuatro glándulas paratiroides, y ante el aspecto macroscópico observado se establecía el diagnóstico de sospecha. Si las cuatro glándulas estaban aumentadas de tamaño, la sospecha era de hiperplasia y si se encontraba que una paratiroides estaba aumentada de tamaño y las otras eran normales la sospecha diagnóstica era de adenoma, aunque era preceptivo localizar las otras paratiroides para descartar la posibilidad de que existiera un adenoma doble.

Ante una hiperplasia, se realizaba la biopsia de tres o cuatro glándulas y si era confirmativa de tejido paratiroideo se procedía a realizar una paratiroidectomía subtotal o total con autoimplante.

Ante la sospecha de un adenoma se procedía a remitir la glándula sospechosa y una normal a estudio anatomopatológico intraoperatorio. Si éste confirmaba la sospecha de adenoma, se daba por finalizada la cirugía. Si la sospecha era de adenoma doble se remitían a estudio anatomopatológico intraoperatorio las dos glándulas sospechosas y una biopsia de una de las de aspecto normal. Si el diagnóstico era confirmatorio de adenoma doble se consideraba finalizada la cirugía (Pallardó & Lafita, 1987).

En esa época, el papel de las pruebas de localización preoperatoria se consideraba secundario, lo que queda bien reflejado en la afirmación que hizo J. L. Doppman: “el mejor estudio de localización ante una primera exploración en un paciente diagnosticado de hiperparatiroidismo primario es localizar a un cirujano experimentado” (Doppman, 1986).

Con posterioridad, con el desarrollo y mejora de las técnicas de localización preoperatoria y con la aparición de la determinación de PTHi,

Discusión

dado que el 85% de los casos de HPP son debidos a un adenoma solitario, se consideró excesiva una exploración bilateral, optando por un abordaje unilateral del cuello guiado por las técnicas de localización.

Últimamente se ha impuesto la exéresis exclusiva del adenoma con abordajes limitados; lo que se ha llamado cirugía mínimamente invasiva. De hecho en el año 2002 Robert Udelsman publicó que se había producido un cambio muy importante en el tratamiento quirúrgico del HPP con la introducción de la CMI que reemplazaba el tratamiento quirúrgico tradicional en muchos pacientes (Udelsman, 2002).

En el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia la cirugía del HPP también ha evolucionado de una manera similar. Se realizaba exploración bilateral sistemática hasta el año 2001 en el que gracias a la incorporación de la gammagrafía con ^{99m}Tc -SESTAMIBI y a la puesta en marcha de la técnica de PTH intraoperatoria, se pasó a realizar exploración unilateral en los adenomas. En el año 2009 a raíz del empleo de la minigammacámara intraoperatoria se empezó a practicar CMI radioguiada.

Nuestro trabajo continúa una línea de investigación establecida en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia en la que en el año 2002 la Dra. María José Ferrer Ramírez presentó y defendió su tesis doctoral sobre los aspectos clínicos y terapéuticos del hiperparatiroidismo primario. Se trataba de un estudio prospectivo que incluía 71 pacientes observados desde enero del año 1997 hasta mayo del año 2001. De hecho ese estudio fue la base del cambio de actitud quirúrgica, de la exploración bilateral a la unilateral en el Servicio.

Nuestro estudio permite ampliar los estudios previos y contrastar resultados. En él han sido incluidos 142 pacientes tratados durante 7 años y 8 meses (junio de 2006 - febrero de 2014).

Los trabajos de referencia más importantes, desde nuestro punto de vista son, además de la tesis doctoral ya mencionada, las publicaciones de los

autores R. Udelsman y Michael B. Flynn por el tipo de trabajo publicado, la cantidad de pacientes recopilados y su fecha de publicación.

Si se considera el número de casos estudiados, R. Udelsman en 2011 publicó un artículo sobre 1650 enfermos (Udelsman et al., 2011). Se trata de un estudio prospectivo que se extiende durante un periodo de seguimiento de 19 años, (1990-2009). Dicho trabajo fue precedido por otro anterior publicado en 2002 que incluía 656 pacientes (Udelsman, 2002).

En 2011, Lee F. Starker y R. Udelsman publicaron un estudio de revisión en el que se recopilaban los resultados y las conclusiones de todos los trabajos precedentes sobre CMI (Starker, Fonseca, Carling, & Udelsman, 2011).

M. B. Flynn en 2015 publicó un estudio basado en 585 intervenciones, de las cuales el 73,33% habían sido realizadas por vía CMI. El estudio correspondía a la recopilación de 10 años de trabajo mantenidos desde enero del año 2000 hasta diciembre del año 2009 (Flynn, Quayyum, Goldstein, & Bumpous, 2015).

Obviamente también han sido tenidas en cuenta otras aportaciones de estudios publicados sobre el tema de la tesis doctoral.

6. 1 Características de los pacientes y antecedentes clínicos

Tal y como ha sido expuesto previamente en el apartado de metodología, las características de los pacientes que han sido estudiadas son las que proponen los protocolos y también las estudiadas en la bibliografía de referencia sobre hiperparatiroidismo primario. La mayor parte de ellas estaban disponibles: las variables demográficas, los antecedentes patológicos tiroideos y paratiroides, la clínica relacionada con el hiperparatiroidismo, los parámetros analíticos relacionados con el hiperparatiroidismo, la información correspondiente de la intervención y sus resultados.

Variables demográficas: género y edad

En nuestro trabajo, la distribución por **género** muestra diferencias claras, con un predominio de mujeres (76,76%) que coincide con los hallazgos epidemiológicos que se publican en la bibliografía, de los cuales seleccionamos los siguientes:

% de mujeres	Estudio
70%	2002 R. Udelsman
85,9%	2002 M. J. Ferrer
74,82%	2007 P. S. H. Soon
74,79%	2011 R. Udelsman
79%	2015 Y. Ebner
73,33%	2015 M. B. Flynn
76,76%	2017 Presente estudio

Tabla 43. Comparación del porcentaje de mujeres en diferentes estudio (Ebner et al., 2015; Ferrer, 2002; Flynn et al., 2015; Soon et al., 2007; Udelsman, 2002).

La media de **edad** de los casos intervenidos es de 61,05 años, con un rango comprendido entre 17,44 y 81,34 años. En el estudio de M. J. Ferrer (Ferrer, 2002) la edad media era de 58,41 años, con un rango entre 15 y 80 años. En el estudio de R. Udelsman del 2011 la edad media es de 58,06 años (Udelsman et al., 2011), similar a la del estudio de M. B. Flynn con una edad media de 57 años con un rango comprendido entre 17 y 93 años (Flynn et al., 2015).

En nuestro estudio las medias de las edades de las mujeres y de los hombres parecen muy similares (61,25 años y años 60,41 respectivamente). Pero se observa que la distribución en varones muestra un predominio en edades más jóvenes. En las mujeres existe una afectación más tardía de la enfermedad. Como se observa en la **tabla 15** de resultados, hasta los 50 años existe un mayor porcentaje en los hombres que las mujeres que luego se equipara. Las diferencias de edad de presentación señaladas son estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

Etiología

También en nuestro trabajo se confirma el conocimiento existente sobre la etiología de la enfermedad según el cual la mayoría de casos corresponden a hiperparatiroidismos primarios esporádicos (97,89% de nuestros pacientes); 3 de los enfermos (2,11%), presentan MEN tipo 1. No se han identificado casos de pacientes MEN tipo 2. Se ha encontrado 1 caso a cuyo diagnóstico se llegó por el estudio reciente de la hermana, lo que coincide, en este caso, con la sospecha de asociación familiar.

En el trabajo de M. J. Ferrer no hubo ningún MEN, en cambio un 2,82% presentaban antecedentes familiares de HPP aislado (Ferrer, 2002). En el trabajo de R. Udelsman un 1,39% sufría MEN 1, un 0,3% tenía MEN 2 y un 0,06% padeció síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular (Udelsman et al., 2011).

Antecedentes tiroideos y de cirugía de paratiroides

En nuestra serie un 36,36% de los casos tenía antecedentes de patología tiroidea como bocio multinodular, nódulo único o cirugía previa de tiroides o cirugía previa de paratiroides. La frecuencia coincide con los resultados anteriores estudiados por M. J. Ferrer (Ferrer, 2002), que también asociaba un 36,6% de patología tiroidea tipo bocio multinodular o nódulo tiroideo.

En las publicaciones de R. Udelsman (Udelsman et al., 2011) y de M. B. Flynn (Flynn et al., 2015) no se hace mención a los antecedentes tiroideos de los pacientes estudiados. Por regla general, los artículos sobre cirugía de paratiroides no especifican qué porcentaje de antecedentes tiroideos tiene su serie. En otro artículo de A. Panarese sobre hiperparatiroidismo y patologías tiroideas, se hace referencia a este tema pero el rango expuesto es muy amplio. Cita que: “la incidencia de enfermedades tiroideas en enfermos con hiperparatiroidismo tiene un rango en diferentes series desde el 17% al 84%” (Panarese, D’Andrea, Pontone, & Favoriti, 2017).

G. Scerrino en un artículo del año 2016, también comparte esos porcentajes y añade que entre el 3% y el 5% de los pacientes que son operados de tiroidectomía tiene una glándula paratiroides hiperfuncionante o aumentada de tamaño que ha sido descubierta durante el estudio localizador preoperatorio o durante la cirugía (Scerrino, Attard, Piccolo, Attard, & Melfa, 2016).

Creemos conveniente la publicación de esos datos en los artículos o investigaciones en este sentido para la futura realización de recomendaciones o protocolos, ya que es sabido que la existencia de patología tiroidea previa en los pacientes con HP dificulta el estudio localizador preoperatorio (Ferrer, 2002; Scerrino et al., 2016).

Sintomatología clínica

El 87,33% de los enfermos presentaba sintomatología clínica en el momento del diagnóstico; la clínica más frecuente fue la musculoesquelética, que se menciona en el 57,34% de los pacientes y la menos frecuente fue la crisis hipercalcémica que se manifestó en el 4,2%.

En el estudio de M. J. Ferrer, un 91,5% presentaba sintomatología en el momento del diagnóstico, los síntomas más frecuentes fueron los dolores óseos, presentes en el 60,6% de los enfermos. Un 2,8% de los pacientes debutaron con crisis hipercalcémicas (Ferrer, 2002).

En el estudio de R. Udelsman, un 93,6% presentaba sintomatología en el momento del diagnóstico; la clínica más frecuente fue la ósea en un 65,3% de los enfermos y la menos frecuente la cardiovascular (20%). Se detalla en la **tabla 44**.

R. Udelsman recoge la clínica ósea a través de la historia clínica y de las densitometrías, pero no recoge la clínica muscular ni tampoco las alteraciones de la glucosa. La clínica cardiovascular la obtiene por la historia de accidentes coronarios o periféricos o intervenciones. Respecto a la clínica renal solo recopila las litiasis y respecto a la clínica psiquiátrica recoge problemas mentales y depresión (Udelsman et al., 2011).

Discusión

El hecho de que el porcentaje de M. J. Ferrer y R. Udelsman estén más cerca, puede explicarse porque son estudios prospectivos mientras que nuestro estudio se ha realizado sobre una recopilación retrospectiva de datos reflejados en la historia clínica.

Sintomatología clínica				
	Presente estudio	M. J. Ferrer		R. Udelsman
Total	87,33%	91,5%	Total	93,6%
Osteomuscular	57,34%	60,6%	Ósea	65,31%
HTA	41,96%	53,5%	Cardiovascular	20%
Renal	36,36%	43,7%	Litiasis	25,47%
Psiquiátrica	20,98%	19,7%	Psiquiátrica	63,11%
Digestiva	19,58%	39,4%	Digestiva	38,34%
Intolerancia a la glucosa / DM2	15,38%	19,7%		
Astenia / fatiga	11,19%		Fatiga	50,38%
Crisis hipercalcémica	4,2%	2,8%		

Tabla 44. Presentación esquemática de la sintomatología clínica entre estudios

Es difícil la comparación de la clínica publicada en los diferentes trabajos porque depende de los ítems que se estudian en cada proyecto. Los protocolos que existen en la actualidad están orientados a la indicación quirúrgica y no recogen toda la clínica posible del hiperparatiroidismo, aspecto que consideramos de interés porque podría facilitar la comparación de los estudios.

Entre la edad y la cantidad de ítems clínicos presentados se identificó una relación significativa ($p < 0,01$) que sigue una tendencia lineal ascendente significativa ($p < 0,01$) como se puede ver en la **gráfica 13** de resultados.

Los hallazgos anteriores concuerdan con los encontrados en la tesis de M. J. Ferrer y refuerzan la idea de la relación existente entre edad y sintomatología. M. J. Ferrer encontró que la edad de los pacientes con sintomatología era mayor que los asintomáticos (Ferrer, 2002).

En nuestra serie encontramos que los pacientes con clínica muscular y crisis hipercalcémicas tenían una edad significativamente mayor respecto a los que no las presentaban. Hay que tener en cuenta que los enfermos

de nuestro estudio y de la mayoría de los estudios con los que nos comparamos no representan la situación real de la clínica de los HPP ya que solo se contemplan los pacientes remitidos a intervención quirúrgica y la primera indicación quirúrgica es que los enfermos sean sintomáticos. Por otra parte también hay que tener en cuenta que los enfermos más jóvenes tienen menos clínica, porque ser menor de 50 años es ya de por sí criterio de indicación quirúrgica.

6. 2 Parámetros analíticos preoperatorios

Los valores preoperatorios de los parámetros analíticos de nuestra serie son menos patológicos que los obtenidos por M. J. Ferrer (Ferrer, 2002), el calcio corregido y la PTH son más elevados que los de nuestro estudio; en cambio el valor mediano del cloro de nuestro estudio está un punto por encima del rango de normalidad.

Las diferencias que se observan en la siguientes tablas, pueden explicarse por las diferencias del tipo de estudios; prospectivo en el caso de M. J. Ferrer y retrospectivo en el nuestro, con diferentes periodos de tiempo en la determinación de valores analíticos.

Parámetros analíticos preoperatorios					
	Presente estudio		M. J. Ferrer		Rango normal
	Mediana/ Media Preop.	IQR/DS Preop.	Media Preop.	DS Preop.	
PTH	159,9	122	221,92	140,36	15 - 65 pg/ml
Calcio Corregido	11,09	0,9	11,54	1,14	8,4 - 10,2 mg/dl
Fósforo	2,64*	0,54*	2,46	0,49	2,3 - 4,7 mg/dl
Cloro	108	4	105,3	3,83	98 - 107 mEq/l
Creatinina	0,8	0,3	0,97	0,21	0,6 - 1,2 mg/dl
Vitamina D	28	17			Varones 30 - 854 ng/dl
	18,1	16,15			Mujeres 25 -1008 ng/dl

Tabla 45 A. Parámetros analíticos preoperatorios del presente estudio y M. J. Ferrer. Los datos del fósforo están resumidos con media y desviación estándar porque siguen una distribución normal.

Discusión

		R. Udelsman		Rango normal
		Mediana/Media Preop.	IQR/DS Preop.	
PTH	CMI	107	60	10 - 65 pg/ml
	CA	114	79	
Calcio Corregido	CMI	11,2	0,7	8,4 - 10,5 mg/dl
	CA	11,5	1	

Tabla 45 B. Parámetros analíticos preoperatorios de R. Udelsman. La PTH se resume en Mediana e IQR y el calcio corregido en media y desviación estándar (Udelsman et al., 2011).

Los datos de la PTH de R. Udelsman son inferiores a los de nuestro estudio pero los del calcio son similares a los de M. J. Ferrer, sin embargo no especifica si realiza una corrección del calcio.

El rango de R. Udelsman es diferente, en el caso de la PTH es más amplio inferiormente y en el caso del calcio más amplio superiormente. Y hay que tener en cuenta que los datos del estudio de M. J. Ferrer están resumidos con media y desviación estándar y no serían comparables con la mediana e IQR de nuestro estudio y el de R. Udelsman. A pesar de ello en la siguiente tabla presentamos los valores de la media y la desviación estándar de nuestros parámetros analíticos.

	Presente estudio Media (DS) Preop.	M. J. Ferrer Media (DS) Preop.	Rango normal
PTH	192,35 (145,72)	221,92 (140,36)	15 - 65 pg/ml
Calcio Corregido	11,16 (0,89)	11,54 (1,14)	8,4 - 10,2 mg/dl
Fósforo	2,63 (0,54)	2,46 (0,49)	2,3 - 4,7 mg/dl
Cloro	107,79 (2,75)	105,3 (3,83)	98 - 107 mEq/l
Creatinina	0,9 (0,12)	0,97 (0,21)	0,6 - 1,2 mg/dl

Tabla 46. Comparación de parámetros analíticos resumidos con media y desviación estándar

Podemos observar que en los datos de la PTH hay una diferencia de unos 30 pg/ml y de unos 0,4 mg/dl en el caso del calcio, ambos más severos en el estudio de M. J. Ferrer. En cambio en el caso del cloro nuestro dato es superior al límite de normalidad mientras que en el caso de M. J Ferrer

entra dentro del rango establecido. Los datos del fósforo y de la creatinina son muy similares y entran dentro de la normalidad. Por cuestiones estadísticas no se pueden sacar conclusiones de los datos.

Parámetros analíticos preoperatorios y antecedentes clínicos

El estudio de la clínica que presentan los pacientes estudiados y los datos analíticos preoperatorios refleja diferencias:

- Se observa que los enfermos con clínica renal mostraban niveles de calcio corregido inferiores a los que no sufrieron clínica renal.
- Los pacientes con crisis hipercalcémicas presentaban niveles de calcio corregido y de creatinina superiores al resto de enfermos.

Hasta donde llega nuestro conocimiento en la bibliografía consultada, no hemos encontrado bibliografía relacionada directamente con este apartado. M. J. Ferrer en su tesis, explica que los pacientes con HPP hipercalcémico presentaron con más frecuencia manifestaciones gastrointestinales siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Y que los enfermos asintomáticos tenían mayores niveles de PTH, mayores niveles de calcio sérico y menores niveles de fósforo sérico, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Ferrer, 2002).

Los niveles de calcio corregido y de creatinina en los pacientes con crisis hipercalcémicas es un hallazgo normal y esperable, en cambio los niveles de calcio corregido inferiores en los enfermos que no sufrieron clínica renal puede ser una peculiaridad de nuestra serie.

Parámetros analíticos preoperatorios de los pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico

En nuestra serie existe un 9,09% de pacientes normocalcémicos.

Discusión

Los niveles de PTH de nuestros enfermos hipercalcémicos eran superiores a los de los pacientes normocalcémicos, pero esta diferencia no fue significativa. Estos hallazgos concuerdan con el estudio de M. J. Ferrer que encontró una situación igual a la nuestra. En cambio F. Y. Ozturk presenta diferencias significativas en los valores de PTH, calcio, fósforo y la fosfatasa alcalina (Yener Ozturk et al., 2016).

		PTH preoperatoria					
		Presente estudio		M. J. Ferrer		F. Y. Ozturk	
		Mediana Preop.	IQR Preop.	Media Preop.	DS Preop.	Media Preop.	DS Preop.
Hipercalcémicos		156,0	104	235,77	147,16	170,28	111,26
Normocalcémicos		117,0	20,0	146,36	52,07	91,61	17,31
		Rango normal					
		15 - 65 pg/ml					

Tablas 47. Comparación de los niveles de PTH entre pacientes hipercalcémicos y normocalcémicos

El hallazgo de que los pacientes normocalcémicos presentaban más clínica renal concuerda con el hallazgo de que los enfermos con clínica renal tenían menores niveles de calcio sérico.

En la actualidad se sigue pensando que el HPP tiene 2 fases y que el HPP normocalcémico es la primera fase en la que los niveles de PTH son elevados pero los de calcio plasmático, no (Rao, Wilson, Kleerekoper, & Parfitt, 1988; Cusano, Silverberg, & Bilezikian, 2013). Hasta hace poco tiempo esta primera fase no era conocida porque raramente se estudiaban los niveles de PTH en casos en los que el calcio sérico era normal. Frecuentemente estos pacientes son diagnosticados a raíz de su clínica, que suele ser en su mayoría musculoesquelética presentando osteoporosis en un 57% y fracturas en un 11%. En el momento del diagnóstico se ha descrito que el 14% presenta también clínica renal consistente en nefrolitiasis, hecho que coincide con nuestros hallazgos (Cusano et al., 2013).

En nuestra serie hemos encontrado que los enfermos normocalcémicos presentaban mas clínica renal, de forma estadísticamente significativa que los pacientes hipercalcémicos y también que los enfermos normocalcémicos presentaban más clínica en algunos grupos según la estadificación que hemos aplicado de la intensidad clínica. Estos hechos

pueden explicarse porque los enfermos de nuestra serie cumplen criterios de indicación quirúrgica que suelen ser más sintomáticos que los pacientes con HPP no operados. **Tablas 21 y 22** de resultados.

Estudio de los parámetros analíticos preoperatorios y de la anatomía patológica

Las diferencias entre los parámetros analíticos preoperatorios y el tipo de lesión anatomopatológica (**tabla 23** de resultados) son significativas y **creemos que es un hallazgo importante**, nuestro resultado refuerza las observaciones planteadas por M. J. Ferrer que apuntaban en la misma dirección.

Las diferencias entre los niveles de calcio sérico entre adenomas e hiperplasias ya fueron descritas por J. Akerström (Akerstrom et al., 1986), M. Palmér (Palmér et al., 1987) y C. Wallfelt (Wallfelt, Ljunghall, Bergström, Rastad, & Akerström, 1990), pero fue L. Mollerup en el año 1994 quien además de describir diferencias de concentración de calcio entre adenomas e hiperplasias también refiere diferencias de concentración séricas de la PTH entre adenomas e hiperplasias (Mollerup et al., 1994). Las diferencias encontradas por L. Mollerup no fueron significativas en ningún caso, en cambio las encontradas por J. Akerström sí.

Hasta donde llega nuestro conocimiento de la bibliografía, no hemos encontrado artículos sobre las diferencias del cloro y del fósforo según la histología de las lesiones, aunque L. Mollerup sí publica diferencias respecto a la creatinina y al calcio sérico en el postoperatorio inmediato.

En el año 2006, E. Kebebew publicó un estudio en el que incluía los valores de calcio total y PTH séricos preoperatorios como ítems dentro de una escala de puntuación para predecir si el HPP estaba producido o no por un solo adenoma. Los niveles de calcio total eran positivos si eran mayores o iguales a 12 mg/dl (3 mmol/l) y los de PTH si eran mayores o iguales al doble del límite superior normal. El resto de características a tener en cuenta eran: la localización de la ecografía, la localización de la gammagrafía y la concordancia entre ellas. Encontraron que cuando eran

Discusión

positivos en 3 o más de las características, el valor predictivo positivo de que exista un adenoma simple era del 100% (Kebebew, 2012).

De confirmarse la sugerencia de asociación mencionada (asociada o no a otras características), resultaría muy útil y beneficiosa en la secuencia de pasos del estudio preoperatorio.

El estudio entre parámetros analíticos preoperatorios y el peso/tamaño de los adenomas, reflejó las siguientes relaciones positivas:

- Entre el peso de los adenomas y los niveles de PTH.
- Entre el peso de los adenomas y los niveles de calcio corregido.
- Entre el tamaño de los adenomas y los niveles de PTH.
- Entre el tamaño de los adenomas y los niveles de calcio corregido.
- Entre el tamaño de los adenomas y los niveles de cloro.

Los hallazgos anteriormente mencionados concuerdan con el trabajo de M. J. Ferrer en el que se expresa también una correlación positiva entre el tamaño glandular y los niveles de calcio sérico, entre el peso glandular y los niveles de calcio sérico y los niveles de PTH; y entre el tamaño glandular y los niveles cloro. Además encontró una correlación negativa en las relaciones tamaño/peso y los niveles fósforo (Ferrer, 2002).

Múltiples estudios han valorado la relación positiva existente entre los niveles de calcio y PTH séricos y el tamaño y el peso de las glándulas paratiroides (Mollerup et al. 1994; Mózes et al. 2002; Bindlish et al. 2002). Nuestros hallazgos son concordantes con ellos. Además hemos encontrado relación inversa del tamaño de los adenomas con los niveles de cloro. También hallamos relación entre el tamaño de los adenomas y la vitamina D aunque no fue estadísticamente significativa ($p = 0,055$). De nuevo frente a estos hallazgos se plantea necesario ampliar la

investigación mediante series mayores que amplíen la potencia de los estudios.

6. 3 Estudio localizador preoperatorio y minigammacámara de los adenomas

En la época en que se realizaba el estudio de M. J. Ferrer en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset, se estaba planteando la opción de combinar los resultados de diferentes estudios para conseguir la localización de la glándula causante del HPP y todavía existía controversia acerca de los estudios preoperatorios dirigidos a la localización paratiroidea, teniendo en cuenta que la sensibilidad de los estudios era inferior a la alcanzada en las localizaciones quirúrgicas (Ferrer, 2002).

Desde el inicio de nuestro estudio en Junio del año 2006, se ha realizado el estudio localizador preoperatorio rutinario con ecografía de alta resolución y gammagrafía 99mTc-SESTAMIBI por el mismo profesional. En los casos convenientes se ha utilizado la minigammacámara en el acto quirúrgico.

En el estudio de M. J. Ferrer, inicialmente el estudio localizador preoperatorio rutinario consistía en ecografía de alta resolución y gammagrafía que inicialmente era de sustracción Talio-tecnecio y posteriormente se cambió al 99mTc-SESTAMIBI (Ferrer, 2002).

R. Udelsman en sus primeros pacientes utilizó también ecografía y gammagrafía con Talio-tecnecio, que fue reemplazada posteriormente por la gammagrafía 99mTc-SESTAMIBI y actualmente por el SPECT que es el estudio localizador preoperatorio rutinario (Udelsman et al., 2011).

R. Udelsman no utiliza la minigammacámara. En la época en la que se realizó el estudio de M. J. Ferrer no existía la posibilidad de su utilización.

En la siguiente **tabla 48** se observa como la sensibilidad y la especificidad de las técnicas aplicadas al estudio de localización preoperatoria y la minigammacámara por lados de nuestro trabajo, son superiores a los

resultados mostrados por M. J. Ferrer. Esta diferencia puede deberse a la influencia del conocimiento de la práctica diaria y la curva de aprendizaje.

Validez de las pruebas localizadoras por lados en adenomas			
		Sensibilidad	Especificidad
M. J. Ferrer	Ecografía + G. 99mTc-MIBI	73,2%	93,7%
Presente estudio	Ecografía + G. 99mTc-MIBI	95,45%	96,92%
	Minigamma- cámara	98,28%	100%

Tabla 48. Comparación de la validez de las pruebas

La validez obtenida en nuestro estudio es similar a la descrita por la bibliografía. J. P. Bilezikian en un artículo de actualización sobre el HPP publicado en el año 2017, refiere una sensibilidad del 90-97% para la gammagrafía, aunque no especifica si este último dato es cuando resulta o no de la asociación con SPECT o con TC. Añade también que la ecografía presenta una sensibilidad entre el 42-82% con una especificidad del 90% (Bilezikian, 2017).

Como se observa en la **tabla 6** de resultados, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas varían en las diferentes situaciones del estudio. Cuando existe patología tiroidea y antecedentes quirúrgicos en la zona, adenomas dobles o adenomas ectópicos, las pruebas de localización preoperatorias se ven afectadas en sus resultados; especialmente es más baja cuando existen adenomas dobles.

Los resultados obtenidos están en consonancia con la bibliografía publicada, M. J. Ferrer refiere que la sensibilidad de los pacientes sin patología tiroidea era de un 66,9% y con patología tiroidea, caía hasta un 36,9%. Otros estudios como el de T. Masatsugu, orientado específicamente a estudiar las diferencias de los HPP que se asocian o no con patología tiroidea, concluye que “la concomitancia de patología tiroidea con HPP influye en la sensibilidad de la localización paratiroidea” (Masatsugu et al., 2005).

Deseábamos estudiar la validez de las pruebas localizadoras por cuadrantes en vez de la aplicación por lados. (Ver **tabla 7** de resultados). Esta es una valoración novedosa y hemos observado que la minigammacámara proporciona una validez superior al estudio localizador preoperatorio. Además la minigammacámara tiene unos porcentajes en el caso de los adenomas simples que son casi iguales a los del estudio por lados.

Hay que tener en cuenta que los resultados de la minigammacámara están influidos por la información del estudio localizador preoperatorio aplicado previamente, y que la proporción de hiperplasias y adenomas dobles presente en los estudios, también puede variar la validez de las pruebas localizadoras.

Prats propone la utilización de la SPECT dentro del protocolo rutinario del estudio localizador (Prats et al., 2007). En el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia se utiliza la ecografía de alta resolución y la gammagrafía 99mTc-SESTAMIBI aplicadas por el mismo explorador. En los casos dudosos se amplía el estudio según las sugerencias de los Servicios de Medicina Nuclear y de Radiología.

6. 4 Anatomía Patológica

Los resultados de los estudios histológicos sobre las lesiones identificadas se presentan en la siguiente tabla que incorpora también los publicados por M. J. Ferrer y R. Udelsman.

Comparación de tipo de histología			
	Presente Estudio	M. J. Ferrer	R. Udelsman
Adenomas	85,31%	80,3%	91,88%
Hiperplasias	12,59%	19,7%	7,21%
Carcinomas	Excluidos		0,42%
Ausencia patológica	2,1%		0,48%

Tabla 49. Comparación histológica de los diferentes estudios

Los porcentajes de nuestra serie coinciden con los expuestos clásicamente en la bibliografía en la que se describe que los adenomas suponen un 80-85% de los casos y que la hiperplasia representa un 12-16% de frecuencia observada (Hoodghe, 1992; Bilezikian, 2017).

Las características anatomopatológicas de los adenomas fueron en cuanto al peso el valor mediano de los casos 0,92 gr (IQR 1,63) y un tamaño medio de 1,9 cm (DS 0,99). Las características anatomopatológicas de los adenomas presentadas por M. J. Ferrer son: peso medio de 1,535 gr (DS 1,32) y tamaño medio de 1,8 cm (DS 0,86). Nuestros datos respecto al peso difieren de los de M. J. Ferrer, por ello aportamos nuestros valores de media (1,59 gr) y DS (1,68). Si bien los datos del peso parecen diferir, cuando se compara con el mismo resumen estadístico la media y la DS son similares a los del estudio de M. J. Ferrer (Ferrer, 2002).

La información detallada sobre la celularidad de los adenomas no se encuentra disponible sistemáticamente en los informes de anatomía patológica del Hospital Universitario Dr. Peset, por ello los datos que tenemos no son representativos de la serie estudiada. Cabría plantear la conveniencia de incorporar los estudios anatomopatológicos detallados a nuestros informes para el mejor conocimiento de las enfermedades estudiadas, ya que las células oxifílicas tienen mayor tasa de captación del 99mTc-SESTAMIBI y podría influir en la validez y potencial diagnóstico (Prats et al., 2007).

6. 5 Cirugía de los adenomas

A lo largo del tiempo en que se han realizado los estudios sobre HPP en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset, ha variado mucho el tipo de cirugía hasta llegar a lo que se realiza en la actualidad. Cuando se llevó a cabo el estudio de M. J. Ferrer además de plantearse si era conveniente combinar los estudios localizadores preoperatorios y si éstos eran adecuados respecto a la localización quirúrgica, se planteaba también la controversia que existía sobre la exploración uni o bilateral quirúrgica del cuello (Ferrer, 2002). En la actualidad ha quedado

establecida como opción prioritaria la CMI que incluso se puede realizar bajo anestesia local asociada con sedación (Udelsman et al., 2011).

En otros trabajos de referencia como los publicados por R. Udelsman, el porcentaje de utilización de CMI era de 38,87% en el año 2002 (Udelsman, 2002) y de 85% en el año 2011 (Udelsman et al., 2011). Flynn en el año 2015 publica un porcentaje de utilización de la CMI de 73,33% (Flynn et al., 2015). El estudio comparado de L. F. Starker en el año 2011 cita: 77,63% de CMIs según D. Politz, 76,1% según D. Rubello, 57,53% según M. Mekel, 52,44% según O. Hessman y 50,33% según R. Mihai (Starker et al., 2011).

Ya se ha mencionado en apartados precedentes que hasta el año 2009 no se incorpora la CMI a las técnicas quirúrgicas de paratiroidectomía en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset. Desde 2009 ha ido variando la frecuencia de aplicación de esta práctica quirúrgica. En el primer año 2009 fue muy amplia (91,67%) probablemente debido a la acumulación de pacientes que cumplían los requisitos de tratamiento quirúrgico indicado para la CMI y también en el siguiente año (81,25%). A partir de entonces se mantiene en torno al 50% de aplicación; los datos del año 2014 son incompletos, solo llegan hasta febrero.

Se estima en un 59,2% la proporción global de cirugías CMI desde que fueron incorporadas a las técnicas quirúrgicas de estas patologías. Este valor está situado en un punto medio de las referencias publicadas como hemos mencionado anteriormente pero hay que tener en cuenta que R. Udelsman en su publicación de 2002 tenía un porcentaje del 38,87% con 656 pacientes (Udelsman 2002) y que progresivamente ha aumentado hasta el 85% la proporción de utilización en su publicación del año 2011 (Udelsman et al., 2011).

Considerando los resultados quirúrgicos sobre adenomas e hiperplasias conjuntamente, un **93,71%** de los enfermos de nuestra serie **fueron curados** y un **6,29%** permanecieron como **persistentes**. Estos ratios de curación, son ligeramente inferiores a los que presenta el estudio previo de referencia, anteriormente realizado en el Servicio por M. J. Ferrer con un 95,77% de curación incluyendo en ello las reintervenciones; y a los del estudio de R. Udelsman que tiene un ratio de curación total del 98,5%.

Discusión

Con el fin de facilitar la lectura de los datos de curación mencionados se presentan en la siguiente **tabla 50**.

	Presente estudio			M. J. Ferrer	R. Udelsman		
	CMI	CA	Total	CA	CMI	CA	Total
Curaciones iniciales	96,72%	92,5%	93,01%	88,73%	99,4%	97,1%	98,5%
Reintervenciones	0%	0%	0,7%	7,04%	5%	21%	26%
Curaciones finales	96,72%	92,5%	93,71%	95,77%	100%	96,4%	97,4%
No curados	3,28%	7,5%	6,29%	11,27%	0%	3,6%	2,6%

Tabla 50. Comparación de los resultados. CA del presente estudio: solo se presentan los datos de las cirugías abiertas de paratiroides, se excluyen las de tiroides. Total del presente estudio: se presentan los datos de adenomas e hiperplasias. (Udelsman et al., 2011)

Si dirigimos la atención a los datos de nuestro estudio sobre la cirugía de los adenomas, los resultados de la CMI mejoran los generales (96,72% vs 93,71%), en cambio en las cirugías abiertas en las que solo se hizo cirugía de paratiroides los porcentajes son inferiores (92,5%). En estos datos hay que tener en cuenta que al indicar la CMI se hace implícitamente una selección de los casos; las situaciones dudosas o posiblemente conflictivas suelen hacerse mediante CA.

Si comparamos los resultados de nuestro estudio con los de M. J. Ferrer observamos que en cuanto a curaciones iniciales, nuestros resultados son superiores. En nuestro estudio solo tenemos un caso (0,7%) que se tuvo que reintervenir y que curó tras ello. En el estudio de M. J. Ferrer un 7,04% de los enfermos se tuvo que reintervenir. R. Udelsman presenta unos datos de reintervenciones del 5% y del 21% porque en algunos casos llega a reintervenir 5 veces a los pacientes.

M. B. Flynn refiere un porcentaje del 95,9% de curados de los cuales el 98,14% son a través de CMI y 89,1% son vía CA (Flynn et al., 2015). En las cirugías CMI su porcentaje de curación es superior al nuestro con 421 casos y con 10 años de experiencia. En cambio el porcentaje de curación en las CAs es inferior al nuestro (89,1% vs 92,5%).

Discusión

Si comparamos los resultados de los diferentes estudios presentados por L. F. Starker con un número de pacientes operados superior al nuestro a través de CMI, observamos que D. Rubello et al. 2007 y T. Fouquet et al. presentan porcentajes de curación inferiores al nuestro (96,72%) y que el resto excepto E. Adil et al. publican curaciones similares a nosotros.

Autores	% de curación	n
E. Adil et al.	100%	305
D. Polittz et al.	98%	152
T. Pang et al.	97,4%	500
R. Mihai et al.	97,3%	298
M. M. Krausz et al.	97%	541
K. Sugino et al.	97%	167
D. Rubello et al. 2005	96,8%	268
D. Rubello et al. 2007	93%	452
T. Fouquet et al.	72%	200

Tabla 51. Comparación de los resultados de las publicaciones con número de pacientes operados superior al nuestro (Starker et al., 2011).

En octubre del 2016, N. M. Singh y colaboradores, publicaron un estudio de revisión con 82 estudios y 6 ensayos randomizados sobre las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Scopus en los que encontraban que en el caso de las cirugías abiertas había un porcentaje de curación del 98% y en el caso de las CMIs el porcentaje de curación era del 97%. Concluían que ambas técnicas son similarmente efectivas y que la CMI tiene menos complicaciones (Singh et al., 2016).

Hay que tener en cuenta que R. Udelsman en su publicación del año 2002 con 656 enfermos, tenía un porcentaje de curación del 98% en total siendo en el caso de la CMI del 97% y en el caso de la CA del 99% (Udelsman 2002). Nuestros resultados totales (93,01%) y de las CAs (92,5%) son inferiores a la publicación de R. Udelsman en 2002, pero los resultados de las CMIs son similares (96,72% vs 97%) (Udelsman 2002). Es deseable que en concordancia con las tendencias actuales y los resultados de referencia, se vayan definiendo y mejorando nuestros resultados quirúrgicos de la CMI.

Comparación de los parámetros analíticos iniciales y de control anual

Las variaciones de los **parámetros analíticos** entre los datos preoperatorios y su control anual **mejoraron en todos los pacientes del estudio**. Las mejoras fueron significativas en el caso de la PTH, el calcio corregido, el fósforo, el cloro y la vitamina D en el caso de las mujeres; en el caso de la creatinina y la vitamina D en los hombres. No obstante los datos favorables no alcanzan significación estadística. (**Tabla 32** de resultados).

Como se ha comentado anteriormente en resultados en el caso de los **pacientes curados**, las variaciones de los parámetros analíticos entre los datos preoperatorios y su control anual fueron muy similares a las de los enfermos en general porque hay que tener en cuenta que los pacientes curados suponen el 93,71% de total. (**Tabla 33** de resultados).

En el caso de los **pacientes persistentes** se produjo una mejora significativa de los parámetros de la PTH, calcio corregido y fósforo aunque la PTH no se situaba dentro del rango de normalidad. En el caso del calcio corregido la mediana presentaba solo 0,05 mg/dl por encima del nivel de normalidad superior (10,2 mg/dl), (**tabla 34** de resultados). Estos datos están influidos posiblemente por la medicación prescrita a los enfermos no curados, aunque también intervienen las repercusiones de las enfermedades asociadas. Esta observación puede resultar interesante y requerir un análisis más exhaustivo pero que se encuentra fuera de los límites de esta tesis.

Al igual que ocurre en otros aspectos ya comentados a lo largo de la tesis, llama la atención que no exista poca bibliografía que hable de esta situación. Presentamos nuestros datos en forma de media y desviación estándar para poder leerlos paralelamente con otros trabajos. En el estudio de M. J. Ferrer se aporta los datos finales de la PTH, calcio corregido, fósforo y magnesio. Tanto la variación de la PTH como la del calcio corregido son superiores a las de nuestro estudio, la del fósforo es muy similar.

Discusión

		Presente estudio		M. J. Ferrer		Rango normal	J. D. Mediavilla		Rango normal
		Media	DS	Media	DS		Media	DS	
Inicial	PTH	192,36	145,72	221,92	140,36	15 - 65 pg/ml	136,29	72,4	20 - 70 pg/ml
	Calcio Corregido	11,16	0,89	11,54	1,14	8,4 - 10,2 mg/dl	11,29	0,79	8,4 - 10,2 mg/dl
	Fósforo	2,64	0,54	2,46	0,49	2,3 - 4,7 mg/dl	2,46	0,26	2,5 - 4,5 mg/dl
Control	PTH	54,28	33,17	46,38	24,4	15 - 65 pg/ml	57,4	39,3	20 - 70 pg/ml
	Calcio Corregido	9,46	0,52	9,34	0,68	8,4 - 10,2 mg/dl	9,44	0,69	8,4 - 10,2 mg/dl
	Fósforo	3,54	0,57	3,34	0,78	2,3 - 4,7 mg/dl	2,98	0,47	2,5 - 4,5 mg/dl

Tabla 52. Comparación de los parámetros analíticos iniciales y de control

En el año 2001 J. D. Mediavilla presentó en la revista de Anales de Medicina Interna un estudio sobre las características clínicas de 47 pacientes con HPP intervenidos. Recopiló los niveles de calcio, de fósforo y de PTH séricos además de otros parámetros analíticos y otras características clínicas. No aporta información sobre la corrección del calcio y si las variables analíticas siguen una distribución normal. El rango de normalidad en el caso del calcio es igual al nuestro pero en el caso del fósforo y de la PTH no. De los 47 enfermos 46 curaron y uno persistió y las diferencias fueron significativas estadísticamente. Salvando las distancias observamos que nuestros niveles de calcio preoperatorio y final son más cercanos al estudio de J. D. Mediavilla. La diferencia de niveles de PTH es la menor de los 3 estudios (Mediavilla García et al., 2001).

Reducción de la PTH intraoperatoriamente (PTH_i)

La valoración de la reducción de los niveles de PTH tras la extirpación de la glándula paratiroides es un estudio de rutina ya aplicado sistemáticamente en todas las operaciones de HP que se realizan en el Hospital Universitario Dr. Peset.

En el estudio de las relaciones de la PTH intraoperatoria con el resto de variables, hemos encontrado un correlación positiva entre la reducción de la PTH_i y el tamaño glandular de los adenomas extirpados ($p < 0,01$; $r = 0,3023$). La correlación entre la reducción de la PTH_i con el peso no

Discusión

llegó a ser significativa ($p = 0,0569$; $r = 0,2074$). En este sentido, coincidimos con la escasa bibliografía existente; W. H. 3rd Moretz y colaboradores en 2007, encuentran una correlación significativa entre el porcentaje de descenso de la PTHi y el peso de los adenomas (Moretz et al., 2007).

Hemos encontrado diferencias significativas entre la reducción de los niveles de la PTHi y el éxito de la cirugía; los pacientes curados presentaban en promedio porcentajes de reducción del 34,28% más altos que los persistentes (IC: 95%: 18,68 a 49,88%). Este hallazgo lo encontramos en la bibliografía en la cual se explica que normalmente un nivel de persistencia de la PTH intraoperatoria por encima de los 40 pg/ml se relaciona con la persistencia de la enfermedad (Heller & Blumberg 2009; Moalem 2017).

Diferentes estudios, entre ellos los de D. W Ollila, R. Mihai y N. Smith, han planteado la opción de no utilizar la PTHi durante las intervenciones, a pesar de que la Nacional Academy of Clinical Biochemistry (NACB) recomienda el uso rutinario. D. W Ollila argumenta que con la ayuda de la cirugía radioguiada y de los estudios anatomopatológicos intraoperatorios el estudio de PTHi rutinario es innecesario (Ollila et al., 2006). R. Mihai y N. Smith añaden que haciendo una buena selección de pacientes en los cuales se haya identificado sin dudas la paratiroides patológica no es necesaria la PTHi (Mihai et al. 2007; Smith et al. 2009).

I. D. Bobanga, H. G. Kim y R. Udelsman, entre muchos otros, en cambio están a favor de la utilización de la PTHi (Udelsman et al. 2011; Kim et al. 2015; Bobanga & McHenry 2017). I. D. Bobanga y colaboradores, en un estudio reciente han encontrado que un 6% de los pacientes con una localización preoperatoria concordante, tenían hallazgos intraoperatorios inesperados que la determinación de PTHi les ha ayudado a decidir y resolver (Bobanga & McHenry, 2017). A favor de la postura de incluir la PTHi, H. G. Kim y colaboradores, han encontrado diferencias significativas en el porcentaje de curación siendo superior cuando utilizan la PTHi (Kim et al., 2015). Por nuestra parte estamos totalmente de acuerdo con su utilización.

El estudio de los interrogantes sobre si las reducciones de la PTHi podían predecir las hipocalcemias postoperatorias era una situación que deseábamos revisar.

No hemos encontrado relación entre las reducciones de la PTHi y los hipoparatiroidismos y la aparición de síndromes de huesos hambrientos. Resulta llamativo que el estudio de estas relaciones esté ampliamente estudiado en la bibliografía sobre la cirugía de la glándula tiroides pero sin embargo es escaso en el caso de las paratiroidectomías. De hecho M. Barczyński en un artículo del año 2015 en el que revisa el papel de la PTHi, no plantea esa opción (Barczyński, Gołkowski, & Nawrot, 2015). A. Stepansky, en un estudio en el año 2010 refiere que la PTHi no es útil en la predicción de hipocalcemias severas (Stepansky et al., 2010), en cambio D. M. Elaraj observó que descensos de PTHi iguales o mayores del 84% sí estaban relacionados con las hipocalcemias postoperatorias aunque esa relación descrita solo resultó significativa estadísticamente en el caso de las hiperplasias (Elaraj et al., 2002).

Consideramos que sería interesante repetir ese estudio cuando exista suficiente número de pacientes intervenidos y con efectos adversos debidos al HP.

Estancia hospitalaria postoperatoria

La reducción de la estancia hospitalaria supone una de las grandes ventajas de la CMI respecto a la CA. La menor incisión, el menor despegamiento de tejidos y la innecesaria exploración del resto de glándulas se traducen en un postoperatorio mejor con menor frecuencia de complicaciones y secundariamente reducción de la estancia hospitalaria postoperatoria.

El 16,39% de los enfermos intervenidos vía CMI presentan una estancia de un día y el 83,61% restante permanecen como mínimo 2 días. En el caso de las cirugías abiertas de glándulas paratiroides todos los pacientes permanecen más de un día hospitalizados; el 95,12% tiene una estancia de 2-3 días (**Tabla 31** de resultados). Actualmente las cirugías tipo CMI,

tienen una estancia media claramente menor que las CA; lo que muestra un claro beneficio asistencial a lo largo del tiempo.

Como se ha comentado anteriormente, nuestros enfermos presentan una estancia media global de 2,44 días: 2,11 días y 2,61 días para CMI y CA respectivamente. La estancia postoperatoria de nuestro estudio es superior a la que presenta R. Udelsman en su trabajo del año 2011. En dicho trabajo se cita una estancia de 0,2 días para los casos intervenidos mediante CMI y de 1,3 días para los casos intervenidos mediante cirugía abierta (Udelsman et al., 2011). En trabajos previos publicados por R. Udelsman 10 años antes, la estancia media era de $0,24 \pm 0,06$ días para las CMIs, inferior que las CAs cuya estancia era de $1,64 \pm 0,14$ días (Udelsman, 2002).

M. B. Flynn refiere que el 43,25% de sus pacientes intervenidos mediante CMI, tuvieron una estancia postoperatoria inferior a 23h y una tasa de readmisiones del 0,34% (Flynn et al., 2015).

Las diferencias mencionadas pueden explicarse por múltiples razones entre las cuales podemos señalar: que existan diferencias en las complicaciones, que la cirugía CMI se realice con anestesia local y tratamiento con calcio terapia oral al alta hospitalaria en todos los enfermos y vitamina D si la caída del calcio es rápida (Udelsman et al., 2011).

En los artículos revisados no se especifica si se hacen controles analíticos al administrar el calcio al alta o si toman otras medidas como citar a los pacientes al día siguiente o un control domiciliario. Desde nuestro punto de vista preferimos mantener a los enfermos hospitalizados e intentar no prescribir el tratamiento con calcio al alta si este no es necesario, porque frecuentemente la retirada de este tratamiento obliga a los pacientes a tener una serie de controles analíticos y de visitas al Endocrinólogo.

En el Anexo 3: protocolo de paratiroidectomía se amplía información.

A partir de la información disponible podemos afirmar que en nuestra serie no se han producido readmisiones.

Discusión

Complicaciones quirúrgicas, complicaciones del HP y efectos adversos

Como se ha expuesto en apartados precedentes, solo se produjeron 12 complicaciones de todas las intervenciones realizadas en los 143 actos quirúrgicos. Representan un 8,39%: 4 debidas a la cirugía (2,8%) y 8 (5,59%), fueron complicaciones causadas por el hiperparatiroidismo. En el estudio de M. J. Ferrer se observaron un 18,24% de complicaciones y en el de R. Udelsman 4,74%.

	Complicaciones quirúrgicas							
	Presente estudio				M. J. Ferrer	R. Udelsman		
	CMI	CA	CA CT	Total	CA	CMI	CA	Total
Hemorragia				0,7%		0,19%	0,16%	0,35%
Lesión recurrencial permanente	1,64%	0%	4,76%	2,1%	1,4%	0,77%	0,99%	1,76%
Otras quirúrgicas						0,1%	0,65%	0,75%
Total	1,64%	0%	4,76%	2,8%	1,4%	1,06%	1,8%	2,86%

Tabla 53. Comparación de las complicaciones. CMI y CA son sobre cirugías solo de adenomas. CA CT: cirugías abiertas con cirugías de tiroides asociadas. Total incluye toda la serie.

Cabe señalar que a la luz de nuestros resultados en el momento en que se asocia cirugía de tiroides las complicaciones empeoran. El porcentaje de complicaciones de la CMI es ligeramente superior al R. Udelsman y es similar al de M. J. Ferrer teniendo en cuenta que sus intervenciones son cirugías abiertas.

	Complicaciones médicas							
	Presente estudio				M. J. Ferrer	R. Udelsman		
	CMI	CA	CA CT	Total	CA	CMI	CA	Total
Hipocalcemia transitoria				2,1%	9,8%	0,1%	0,49%	0,59%
Síndrome de hueso hambriento	1,64%	2,5%	0%	3,5%	7,04%			
Otras médicas						0,48%	0,81%	1,29%
Total	1,64%	2,5%	0%	5,59%	16,84%	0,58%	1,3%	1,88%

Tabla 54. Comparación de las complicaciones. CMI y CA son sobre cirugías solo de adenomas. CA CT: cirugías abiertas con cirugías de tiroides asociadas. Total incluye toda la serie.

Discusión

En el caso de complicaciones por HP o por circunstancias médicas tenemos un porcentaje mucho menor que M. J. Ferrer pero mayor que R. Udelsman. En las complicaciones médicas las complicaciones de las cirugías CMI son menores que las de las CA como cabría esperar pero es señalable que no haya complicaciones de este tipo cuando se asocia cirugía de tiroides.

	Complicaciones totales							
	Presente estudio				M. J. Ferrer	R. Udelsman		
	CMI	CA	CA CT	Total	CA	CMI	CA	Total
Total	3,28%	2,5%	4,76%	8,39%	18,24%	1,64%	3,1%	4,74%

Tabla 55. Comparación de las complicaciones. CMI y CA son sobre cirugías solo de adenomas. CA CT: cirugías abiertas con cirugías de tiroides asociadas. Total incluye toda la serie.

En términos generales las cirugías abiertas tienen peores resultados tanto en curaciones como en complicaciones, respecto a las CMIs, ya que en los casos dudosos o complicados suele indicarse una exploración bilateral, aunque en ciertos pacientes pluripatológicos es más conveniente la intervención vía CMI para evitar una anestesia general.

M. B. Flynn, en su estudio llevado a cabo con 585 enfermos, refiere un 7,18% de complicaciones en general, dato ligeramente inferior al nuestro. Presenta un 0,7% de lesiones recurrenciales en las CMI y un 1,28% de lesiones del nervio recurrente en las CA, que son inferior y superior a nuestros datos respectivamente. Coincidimos con M. B. Flynn en que la única lesión del nervio recurrente permanente habida se produjo en cirugía CMI; no explica si habían sido excluidos los pacientes en los que se ha hecho también cirugía de tiroides. Su dato de hipocalcemias transitorias postquirúrgicas es realmente bajo (0,85%) y sería comparable al nuestro de síndrome de hueso hambriento. Sin embargo los porcentajes de complicaciones locales y sistémicas son llamativos: 6,53% de complicaciones locales en CMI, 8,97% de complicaciones locales en CA, 3,96% de complicaciones sistémicas en CMI y 5,13% de complicaciones sistémicas en CA (Flynn et al., 2015).

Hay que tener en cuenta que R. Udelsman en su publicación del año 2002 en la que incluía 656 pacientes, tenía un porcentaje de complicaciones

del 2,3% en total siendo en el caso de la CMI del 1,2% y de la CA del 3% (Udelsman 2002). Posteriormente en su publicación de 2011 estos porcentajes mejoraron. Nosotros tenemos unas complicaciones de 8,39% en total siendo en el caso de la CMI del 3,28% y de la CA del 2,5%. También en este aspecto directamente relacionado con el beneficio de las intervenciones CMI pensamos que progresivamente se irá mejorando a lo largo del tiempo.

El éxito de la CMI ha sido confirmado en varios estudios que indagan en las complicaciones y en su comparación con las técnicas convencionales:

1. La CMI ha evidenciado una reducción significativa de las complicaciones (1,2% vs 3,1%).
2. Eleva la tasa de curación (99,4% vs 97%).
3. Reduce el tiempo de operación en un 50% (1,3 vs 2,4h).
4. Reduce el tiempo de hospitalización (0,024 vs 1,64 días) y
5. Es más económica, produce una media de ahorro de 2700 \$ por procedimiento.

(Noureldine, Gooi, & Tufano, 2015).

En el estudio de revisión de 2006 de N. M. Singh, evidencia un descenso de la frecuencia de las complicaciones con la CMI. Menciona que de forma estadísticamente significativa existían menos hipocalcemias (14% en CAs vs 2,3% en CMIs) y menos lesiones del nervio recurrente (0,9% en CAs vs 0,3% en CMIs). En el caso de las infecciones (0,5% en CAs vs 0,5% en CMIs) y de la mortalidad (0,5% en CAs vs 0,1% en CMIs) no había diferencias (Singh et al., 2016).

La cirugía que realizamos actualmente en el Servicio de ORL tiene menos complicaciones comparada con la del estudio anterior a expensas de las mejoras en las complicaciones del hiperparatiroidismo y esta situación mejora en el caso de la CMI. Pero a nivel de complicaciones quirúrgicas es una situación que debemos revisar aunque puede estar influida por la cantidad de pacientes intervenidos y porque estas operaciones **no son realizadas por un mismo cirujano**. Las afirmaciones anteriormente dichas deben ser interpretadas con la máxima prudencia, considerando las diferencias que existen entre nuestro estudio y los de referencia con los que nos comparamos.

Discusión

En nuestra serie un 13,38% (19 pacientes) sufrieron **hipoparatiroidismo**, porcentaje mayor que el publicado por M. J. Ferrer. Pero si desglosamos los datos (**tabla 56**) se puede ver que en las cirugías en las que solo se intervienen las glándulas paratiroides los porcentajes son menores, especialmente en el caso de las CMIs.

	Presente estudio				M. J. Ferrer
	CA	CA CT	CMI	Total	
Hipoparatiroidismos	5%	14,29%	3,28%	13,38%	7,04%

Tabla 56. Comparación de los hipoparatiroidismos. CMI y CA son sobre cirugías solo de adenomas.
 CA CT: cirugías abiertas con cirugías de tiroides asociadas. Total incluye toda la serie.

L. F. Morris en un estudio publicado en el año 2014 que incluía 77 enfermos, refiere que el 11% de los pacientes operados por CA, presentaron un hipoparatiroidismo permanente frente al 0% observado en los operados vía CMI (Morris et al., 2014).

La CMI reduce las complicaciones y los efectos adversos respecto a las paratiroidectomías mediante cirugía abierta porque es menos agresiva, precisa menor disección de tejidos, emplea menos tiempo quirúrgico y porque no explora el resto de glándulas normales. Este hecho se constata explícitamente en la bibliografía (Lorenz et al. 2000; Khan et al. 2014).

Hace unos años se consideraba que la CMI tenía los mismos resultados que la CA y que la ventajas atribuibles eran las relacionadas con la mejora de la calidad de vida y el postoperatorio más llevadero, requería menor tiempo quirúrgico, menor estancia hospitalaria y con ello menor gasto para el sistema sanitario. También ocasionaban menos secuelas estéticas (Adler et al., 2008), pero en la actualidad la CMI se considera una técnica superior porque también supera a la CA en resultados y en la reducción de complicaciones y de efectos adversos (Udelsman et al., 2011).

La CMI no significa únicamente una incisión menor, incluye también el concepto de menor despegamiento de los tejidos, que es lo realmente

más importante; esto da a lugar múltiples beneficios además de los comentados en párrafos anteriores:

- Menor fibrosis
- Menor iatrogenia con menor dolor postoperatorio
- Tiempo de recuperación más corto
- En ciertos pacientes en los que está contraindicada la anestesia general, como ancianos o enfermos con alteración del estado general, se puede hacer la cirugía bajo anestesia local.
- En caso de tener que reintervenir al paciente por un HPP persistente o recurrente o por una cirugía tiroidea, al haber menos fibrosis, la reintervención es más fácil y no plantea los problemas habituales de estas patologías.

Reconversiones

De los 71 casos en los que se programó la intervención mediante CMI, en 8 (11,27%) hubo que reconvertir la intervención a cirugía abierta. Ese porcentaje es similar al que publica R. Udelsman (10,22%).

Los motivos de las reconversiones se recopilan a continuación:

Presente estudio		R. Udelsman	
12,5%	Doble adenoma		
25%	Hiperplasia		
25%	Nódulo tiroideo		
12,5%	Adenoma intratiroideo	16%	Tiroidectomía
12,5%	No descenso de la PTHi	11%	No descenso de la PTHi
12,5%	No accesible	64,2%	No accesible
		6%	Disconfort
		3%	Carcinoma
		1%	Tamaño

Tabla 57. Comparación de las reconversiones

De esos 8 casos en los que se produjo la reconversión a CA, en 5 hubo una incorrecta localización de la glándula en el estudio preoperatorio y por parte de la minigammacámara: 1 caso fue debido a un adenoma doble, 2 casos fueron hiperplasias y otros 2 casos fueron nódulos tiroideos los que captaron. Un caso tenía un adenoma intratiroideo, en otro caso el adenoma era tan profundo que no se podía acceder a través de una incisión mínima por lo que hubo que ampliar, y en un último caso falló la PTHi que no descendió.

En 2013 D. T. Hughes realizó un estudio sobre los factores de reconversión de CMI a CA en 1002 pacientes. El principal motivo de reconversión fue el no descenso de la PTHi en un 46% de los casos reconvertidos, seguido de una localización incorrecta con un 36% y finalmente la existencia de enfermedad multiglandular con un 17% (Hughes et al., 2013).

Globalmente nuestra proporción de reconversiones es parecida a la que publica R. Udelsman, si bien se diferencian los motivos que conducen a las reconversiones aunque la proporción de no descenso de la PTHi es similar. Resulta llamativo que en la serie de R. Udelsman no existan adenomas dobles como causa de reconversiones cuando para algunos autores es la causa principal (Suliburk, Sywak, Sidhu, & Delbridge, 2011) y que en el estudio de D. T. Hughes no exista un porcentaje de adenomas no accesibles.

T. Fouquet en un estudio prospectivo sobre cirugía mínimamente invasiva por vía endoscópica lateral presenta un ratio de reconversiones del 28% a CA, siendo las causas más frecuentes la falta de localización operatoria (11%), la dificultad de disección (10%), el sangrado (4%), el fallo en la normalización de la PTHi (2%) y otras (1%). La elevada tasa de reconversión de esta técnica explica la baja aceptación actual (Fouquet et al., 2010).

En la serie de casos que se incluyen en nuestro estudio se ha realizado únicamente una reintervención (0,7%) que posteriormente curó. A pesar de que los 8 pacientes persistentes podían haber sido objeto de indicación de reintervención. De hecho en los otros trabajos de referencia los porcentajes de reintervenciones fueron mayores 7,04% en M. J. Ferrer y 5-21% R. Udelsman.

Discusión

La decisión de que finalmente se lleve a cabo una reintervención indicada depende de múltiples factores o circunstancias no bien identificados en las fuentes de información de los estudios que van desde la edad del enfermo y la patología de base, hasta la propia personalidad del paciente.

Localización de los adenomas

La localización de los adenomas muestra un predominio en de localización en los cuadrantes inferiores. Los estudiados en nuestro trabajo se distribuyen según vemos en la siguiente tabla.

Localización	Presente estudio	M. J. Ferrer
Lado derecho	50,54%	52,06%
Lado izquierdo	49,46%	47,94%
Cuadrante inferior derecho	36,56%	38,01%
Cuadrante inferior izquierdo	34,41%	27,94%
Cuadrante superior izquierdo	9,68%	20%
Cuadrante superior derecho	8,6%	14,04%
Localización derecha	5,38%	
Localización izquierda	5,38%	

Tabla 58. Comparación de la localización de los adenomas

La localización de los adenomas de nuestra serie coincide con los datos de M. J. Ferrer, su localización más frecuente es en el polo inferior derecho con un 36,56% del total, seguido del polo inferior izquierdo con 34,41%. Hubo varias ocasiones en las cuales el adenoma no estaba claramente ubicado en un cuadrante, localizándose en los lados derecho e izquierdo, ambos con un 5,38% de casos.

La localización más frecuente de los adenomas en el estudio de M. J. Ferrer, fue en la superficie del polo inferior del lóbulo tiroideo derecho con un 38,01%; la segunda localización en frecuencia fue el borde caudal del lóbulo tiroideo izquierdo 27,94% (Ferrer, 2002).

Los adenomas se localizan con mayor frecuencia en las paratiroides inferiores (Infante, 2003). Pocos artículos detallan la localización de los adenomas paratiroides extirpados. T. Fouquet describe que el 54% de las intervenciones fueron sobre adenomas localizados en el lado izquierdo y el 46% en el lado derecho. En el lado izquierdo y en el cuadrante superior se localiza al 14% del total, en el cuadrante inferior el 32% del total y por debajo de la glándula tiroides el 9% del total. En el lado derecho, en el cuadrante superior se localiza al 12% del total, en el cuadrante inferior al 27% del total y por debajo de la glándula tiroides el 7% del total (Fouquet et al., 2010). Nuestros hallazgos son bastante coincidentes con los encontrados por T. Fouquet.

Adenomas ectópicos

La localización de los adenomas ectópicos se muestra en la siguiente tabla:

Localización	Presente estudio	M. J. Ferrer
Timo	6	2
Retroesofágicos	4	3
Intratiroides	2	2
Vaina carotídea	1	0
	13 (9,15%)	7 (9,85%)

Tabla 59. Localización de los adenomas ectópicos

En nuestra serie, encontramos 13 adenomas ectópicos que afectan el 9,15% de los 142 pacientes y suponen un 10,66% de los 122 adenomas. Nuestro porcentaje de 9,15% de adenomas ectópicos es inferior al que refiere la bibliografía y se aproxima más a las valoraciones de M. J. Ferrer que son del 9,85% (Ferrer, 2002). E. Prats lo cifra entre el 10 y el 15% (Prats 2007), J. Moalem en el 15% (Moalem, 2017) y L. Hooghe en un 18,9% (Hooghe, Kinnaert, & Van Geertruyden, 1992). Según esos datos estaríamos en la menor frecuencia proporcional de adenomas ectópicos de los estudios comparados.

Discusión

6 adenomas se encontraban en la zona tímica, 4 eran retroesofágicos, 2 intratiroides y otro en la vaina carotídea. En la serie de M. J. Ferrer hubo 7 adenomas ectópicos: 3 retroesofágicos, 2 intratiroides y 2 en la zona tímica (Ferrer, 2002).

Las paratiroides inferiores son las que con más frecuencia producen las ectopias por su desarrollo embrionario (Hooghe et al., 1992) y en nuestra serie esta descripción coincide porque las ectopias tímicas provienen de las paratiroides inferiores. También coincide la localización retroesofágica porque es donde más frecuentemente dan las ectopias las paratiroides superiores (Hooghe et al., 1992).

La sensibilidad del estudio localizador preoperatorio y de la minigammacámara en los adenomas ectópicos es del 100%. Esta máxima sensibilidad creemos que se debe a la facilidad de identificación con el puntero de bario. En cambio la especificidad en ambos casos disminuye respecto a los datos sobre adenomas en general, que en el caso del estudio localizador preoperatorio es del 69,2% y en el caso de la minigammacámara es del 91,7%.

De los 13 adenomas ectópicos, en 7 se realizó CMI y en 6 se realizó cirugía abierta. De los 7 casos que fueron intervenidos mediante CMI, 3 se localizaron en la zona tímica, 2 eran retroesofágicos, otro se encontraba en la vaina carotídea y otro más era intratiroides y su intervención comenzó como CMI pero hubo que reconvertirla a cirugía abierta.

Un adenoma ectópico persistió y fue localizado retroesofágicamente, finalmente fue operado mediante cirugía abierta.

Es destacable que en la mayoría de los adenomas ectópicos se realizara CMI y la mayoría curase aunque uno se tuviese que reconvertir.

Si se observa retrospectivamente la evolución del tratamiento de los adenomas ectópicos en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset, se identifican avances considerables debidos en gran medida a la aplicación de la minigammacámara intraoperatoria que localiza adecuadamente todos los adenomas ectópicos. Aunque es bien sabido

que no en todos los casos se puede realizar CMI como ocurre por ejemplo cuando se trata de un adenoma ectópico intratiroideo.

Adenomas dobles

En nuestra serie encontramos 11 adenomas dobles que representan un 7,75% de los 142 enfermos estudiados, porcentaje superior al publicado por M. J. Ferrer (2,8%) y al encontrado por la bibliografía (2-5%) (Toft, 2000; Ferrer & Arroyo, 2002 Bilezikian, 2017).

Señalamos que en nuestro entorno, **el 36,36% de los adenomas dobles son ipsilaterales y todos aparecen en el lado derecho**. Este dato es importante porque son plenamente accesibles vía CMI, el resto no serían susceptibles de dicha modalidad de intervención. También señalamos que en los adenomas dobles uno de ellos se localiza en el cuadrante superior derecho en el 81,81% de los casos. Este predominio de localización en el lado derecho podría proporcionar ventajas en el caso de que durante la intervención no baje la PTH intraoperatoria y haya que buscar un segundo adenoma (**Tabla 14** de resultados). Este hecho es una de las causas más frecuentes por las que no desciende la PTHi, para algunos autores incluso es la causa principal (Suliburk et al., 2011).

En el caso de los adenomas dobles la sensibilidad del estudio localizador preoperatorio por lados baja al 43,8% y la especificidad al 50%. La sensibilidad que se obtiene mediante la exploración con minigammacámara también cae al 71,4% y la especificidad al 71,4%.

2 adenomas dobles se intervinieron vía CMI. Uno curó y otro hubo que ser reintervenido por desconocimiento de la existencia del segundo adenoma y tras ambas intervenciones la paciente curó. Un enfermo que se intervino de adenoma doble por vía CA experimentó una recurrencia.

Al igual que se ha señalado para los casos de adenomas ectópicos también en los pacientes que presentan adenomas dobles se identifica una mejora diagnóstica en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Dr. Peset a lo largo del tiempo estudiado.

Discusión

En casos de duda podría ser beneficioso aplicar el SPECT-TC, además de utilizar la minigammacámara intraoperatoria.

LIMITACIONES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

7. LIMITACIONES

Los estudios de ámbito hospitalario y limitados a la observación de pacientes tratados y seleccionados en un Servicio Hospitalario, adolecen de importantes sesgos (como el de Berkson) que comprometen en parte la calidad en sus 2 dimensiones: la precisión del estudio y la validez de los resultados. No obstante, permiten observar la evolución de las tendencias de las series de enfermos tratados y de los indicadores clínicos, asistenciales y de salud; y permiten compararlos con otros estudios de características similares publicados en la literatura científica.

La potencia del estudio está comprometida por la limitación de casos estudiados y sus datos, que son los disponibles en el momento del estudio.

El tipo de estudio, en nuestro caso observacional retrospectivo, también condiciona los resultados y las conclusiones derivadas. La información y los criterios clínicos aplicados no son susceptibles de intervención a lo largo del estudio.

La búsqueda de información y documentación bibliográfica tiene limitaciones propias de la cobertura de los archivos de los sistemas utilizados ya que la biblioteca del Hospital Universitario Joan XXIII no tiene acceso a la base de datos EMBASE, situación que hemos intentado compensar con la búsqueda en SCOPUS. Existen también limitaciones procedentes del usuario y derivadas de posibles errores de búsqueda que no son plenamente compensables como la ausencia de descriptores de identificación, las limitaciones del vocabulario, de los términos de indexación, la utilización de idiomas no manejados y no haber tenido acceso al texto o al resumen.

Como resultado de la obtención de los datos del estudio localizador preoperatorio de la práctica diaria habitual y al no ser un estudio experimental, los resultados de la gammagrafía y de la ecografía están influidos unos por otros porque han sido realizados por el mismo médico

Limitaciones

explorador. Así mismo, los resultados de la minigammacámara están influidos por los resultados del estudio localizador preoperatorio.

CONCLUSIONES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

8. CONCLUSIONES

1. **La CMI radioguiada con minigammacámara obtiene una curación similar a la de la cirugía abierta**, menor tasa de complicaciones y una estancia hospitalaria más corta. Su efectividad no disminuye en el caso de adenomas ectópicos y su porcentaje de reconversiones es adecuado. Por ello constituye la técnica de elección en el HPP con la sospecha de adenoma único procedente de las pruebas de localización preoperatorias.
2. Las **pruebas de localización preoperatoria** muestran una alta rentabilidad en el diagnóstico de los adenomas simples (estudio por lados) mejorando los resultados del estudio previo realizado en nuestro centro. En la localización exacta de adenoma (estudio por cuadrantes) los resultados son peores.
3. La **minigammacámara** revela una alta rentabilidad en el diagnóstico de los adenomas simples, con unos resultados superiores a los de las pruebas de localización preoperatorias en el estudio por lados, si bien esta mejora es sobre todo destacable en el estudio por cuadrantes. Esto hace que sea una técnica idónea para la CMI.
4. Nuestro trabajo confirma el **predominio de casos en mujeres** con una frecuencia del 76,76%, mayor en la 6ª y 7ª década de la vida. La clínica más frecuente es la musculoesquelética.
5. La **coexistencia de patología tiroidea o cirugía previa tanto de tiroides como de paratiroides** influye en los resultados del estudio localizador y condiciona la decisión del abordaje quirúrgico. No influye en los resultados de la cirugía pero sí en el resto de situaciones como en tasa de complicaciones y estancia hospitalaria.
6. Se identifican asociaciones entre los valores de los **parámetros analíticos** preoperatorios y la anatomía patológica que aconsejan poner en ellas el foco de atención para posibles modificaciones en la secuencia de pruebas preoperatorias.

Conslusiones

- 7.No hemos encontrado relación entre la reducción de la **PTHi** y las complicaciones postquirúrgicas inmediatas pero sí con el resultado de la cirugía; tal y como está publicado en la bibliografía.
- 8.Los **informes anatomopatológicos** sobre celularidad de las muestras histológicas y algunos **parámetros analíticos** no están disponibles sistemáticamente, sugeriríamos mejorar esos aspectos para mayor conocimiento de la enfermedad, aumentar la capacidad diagnóstica y poder rentabilizar la información disponible de cara a nuevos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Abboud, B. (1996). Anatomie topographique et vascularisation artérielle des parathyroïdes (pp. 1156–1161). Presse Med.
2. Adler, J. T., Sippel, R. S., & Chen, H. (2008). The Influence of Surgical Approach on Quality of Life After Parathyroid Surgery. *Annals of Surgical Oncology*, 15(6), 1559–1565.
3. Akerström, G. (1984). Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 95:14-21.
4. Akerström, G., Bergstrom, R., Grimelius, L., Johansson, H., Ljunghall, S., Lundstrom, B., ... Rudberg, C. (1986). Relation between changes in clinical and histopathological features of primary hyperparathyroidism. *WorldJ Surg* 1986;10:696-702.
5. Albright, F., & Reifenstein, E. C. J. (1948). The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams and Wilkins Co.
6. Ambrogini, E., Cetani, F., Cianferotti, L., Vignali, E., Banti, C., Viccica, G., ... Marcocci, C. (2007). Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(8), 3114–3121.
7. Anguita, I., Fernandez, G., & Keitu, U. W. A. (1987). Estudio preoperatorio. Exploración ORL. In C. Suárez, J. Martínez, & J. Gavilán (Eds.), *Patología quirúrgica de las glándulas tiroides y paratiroides* (pp. 247–261).
8. Arora, A., Tolley, N. S., & Tuttle, R. M. (2010). Thyroid and parathyroid disease. *Current Anaesthesia and Critical Care* (Vol. 3).
9. Barczyński, M., Cichon, S., Konturek, A., & Cichon, W. (2006). Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy versus open minimally invasive parathyroidectomy for a solitary parathyroid adenoma: a prospective, randomized, blinded trial. *World Journal of Surgery*, 30(5), 721–731.
10. Barczyński, M., Gołkowski, F., & Nawrot, I. (2015). The current status of intraoperative iPTH assay in surgery for primary hyperparathyroidism. *Gland Surgery*, 4(1), 36–43.

Bibliografía

11. Ben Haim, M., Zwas, S. T., Munz, Y., Rosin, D., Shabtai, E. L., Kuriansky, J., Shabtai, M. (2003). Focused, minimally invasive radio-guided parathyroidectomy: a feasible and safe option for elderly patients with primary hyperparathyroidism. *The Israel Medical Association Journal : IMAJ*, 5(5), 326–328.
12. Bergenfelz, A., Kanngiesser, V., Zielke, A., Nies, C., & Rothmund, M. (2005). Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. *The British Journal of Surgery*, 92(2), 190–197.
13. Bilezikian, J. P. (2017). Primary Hyperparathyroidism. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278923/>
14. Bilezikian, J. P., Brandi, M. L., Eastell, R., Silverberg, S. J., Udelsman, R., Marcocci, C., & Potts, J. T. (2014). Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the fourth international workshop. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(10), 3561–3569.
15. Bindlish, V., Freeman, J. L., Witterick, I. J., & Asa, S. L. (2002). Correlation of biochemical parameters with single parathyroid adenoma weight and volume. *Head Neck*. 2002 Nov;24(11):1000-3.
16. Bobanga, I. D., & McHenry, C. R. (2017). Is intraoperative parathyroid hormone monitoring necessary for primary hyperparathyroidism with concordant preoperative imaging? *Am J Surg*. 2017 Mar;213(3):484-488.
17. Bollerslev, J., Jansson, S., Mollerup, C. L., Nordenstrom, J., Lundgren, E., Topping, O., ... Rosen, T. (2007). Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(5), 1687–1692.
18. Bonninchon, P. (2006). *Histoire des sciences médicales*.
19. Bostra, C. E., & Jackson, C. E. (1970). Serum calcium survey for hyperparathyroidism; results in 50,000 clinic patients. *Ann J Clin Pathol* 1970;55:523-526.
20. Bringhurst, F. R., Demay, M. B., & Kronenberg, H. M. (1998). Hormones and disorders of mineral metabolism.

21. Broulik, P. D., Haas, T., & Adamek, S. (2005). Analysis of 645 patients with primary hyperparathyroidism with special references to cholelithiasis. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 44(9), 917–921.
22. Brunaud, L., Li, Z., Van Den Heede, K., Cuny, T., & Van Slycke, S. (2016). Endoscopic and robotic parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Gland Surgery*, 5(3), 352–360.
23. Burtis, C. A., & Ashwood, E. R. (1999). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* (3rd ed.). Philadelphia: Saunders.
24. Carling, T., & Udelsman, R. (2007). Minimally Invasive Parathyroidectomy. In D. Oertli & R. Udelsman (Eds.), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* (pp. 269–275). New York: Springer Berlin Heidelberg.
25. Carling, T., & Udelsman, R. (2008). Focused approach to parathyroidectomy. *World Journal of Surgery*, 32(7), 1512–1517.
26. Chan, A. K., Duh, Q., Katz, M. H., Siperstein, A. E., & Clark, O. H. (1995). Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Ann Surg* 1995; 222:402-414.
27. Christensson, T. (1976). Familial hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* 1976; 85:614-5.
28. Coakley, A. J., Kettle, C. P., Wells, M. J., O'Doherty, M. J., & Collins, R. E. C. (1989). 99Tcm Sestamibi - a new agent for parathyroid imaging. *Nuclear Medicine Communications* 10, 791-794 (1989).
29. Código de Deontología Médica. Guía de Ética Médica de la Organización Médica Colegial de España. (2011).
30. Código Penal. (2015).
31. Connerty, H. V. (1996). *Am J Clin Path* 1996; 45 (3); 200-296.
32. Constitución Española. (1978).
33. Córdova, A. (2003). *Fisiología dinámica*. Masson.
34. Cummings, C. (2005). *Otolaryngology: Head & Neck Surgery* (4th ed.). Mosby.

Bibliografía

35. Cusano, N. E., Silverberg, S. J., & Bilezikian, J. P. (2013). Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013 Jan-Mar; 16(1): 33–39.
36. Declaración de Helsinki (2001).
37. Delbridge, L. W., & Palazzo, F. F. (2007). First Parathyroid Surgeon: Sir John Bland-Sutton and the Parathyroids. *ANZ Journal of Surgery*, 77(12), 1058–1061.
38. Di Giulio, W., & Beierwaltes, W. H. (1964). Parathyroid Scanning With Selenium75 Labelled Methionine, 417–427.
39. Doménech, J. M. (2014). Fundamentos de diseño y estadística.
40. Doppman, J. L. (1986). Reoperative parathyroid surgery: localization procedures. *Prog Surg* 1986; 18:117-132.
41. Dora, J. M. (2008). Pancreatitis as the first manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2A. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Nov;52(8):1332-6.
42. Dumas, B. T. (1971). *Clin Chem.* 1971: Acta 31: 87-96.
43. Drum, W. (1987). *Dtsch Zahnarztl Z.* 1987 Oct;42(10):933-4. *Dtsch Zahnarztl Z.* 1987 Oct;42(10):933-4.
44. Ebner, Y., Garti-Gross, Y., Margulis, A., Levy, Y., Nabrisky, D., Ophir, D., & Rotman-Pikielny, P. (2015). Parathyroid surgery: correlation between pre-operative localization studies and surgical outcomes. *Clinical Endocrinology*.
45. Egan, K. R., Adler, J. T., Olson, J. E., & Chen, H. (2007). Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in octogenarians and nonagenarians: a risk-benefit analysis. *The Journal of Surgical Research*, 140(2), 194–198.
46. Eisenberg, J. M. (1999). Ten Lessons for Evidence-Based Technology Assessment. *Jama*, 282(19), 1865–1869.
47. Elaraj, D. M., Remaley, A. T., Simonds, W. F., Skarulis, M. C., Libutti, S. K., Bartlett, D. L., Alexander, H. R. (2002). Utility of rapid intraoperative parathyroid hormone assay to predict severe postoperative hypocalcemia after reoperation for hyperparathyroidism. *Surgery*, 132(6), 1024–1028.
48. Endres, D. B., Villanueva, R., & Sharp, C. P. (1989). Measurement of parathyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18:611-629.

49. Fadda, G. Z., Akmal, M., Lipson, L. G., & Massry, S. G. (1990). Direct effect of parathyroid hormone on insulin secretion from pancreatic islets. *The American Journal of Physiology*, 258(6 Pt 1), E975-84.
50. Ferlin, G., Borsato, N., Camerani, M., Conte, N., & Zotti, D. (1983). New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-tallium subtractions scans. *J Nucl Med*. 1983;24:438-41.
51. Ferrer, M. J. (2002). Evaluación Crítica De Los Aspectos Clínicos y Terapéuticos Del Hiperparatiroidismo Primario.
52. Ferrer, M. J., & Arroyo, M. (2002). Análisis descriptivo y resultados quirúrgicos del hiperparatiroidismo primario. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:773-780.
53. Fitzpatrick, L. A. (1989). Hypercalcemia in the multiple endocrine neoplasia syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989.
54. Flynn, M. B., Quayyum, M., Goldstein, R. E., & Bumpous, J. M. (2015). Outpatient parathyroid surgery: ten-year experience: is it safe? *The American Surgeon*, 81(5), 472–7.
55. Fouquet, T., Germain, A., Zarnegar, R., Klein, M., De Talance, N., Claude Mayer, J., ... Brunaud, L. (2010). Totally endoscopic lateral parathyroidectomy: Prospective evaluation of 200 patients. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 395(7), 935–940.
56. Fuleihan, G. E., Silverberg, S. J., & Clifford, J. R. (2015). UptoDate. Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation.
57. Giddings, C. E. B., Rimmer, J., & Weir, N. (2009). History of parathyroid gland surgery: an historical case series. *The Journal of Laryngology and Otology*, 123(10), 1075–81.
58. Goldstein, R. E., Billheimer, D., Martin, W. H., & Richards, K. (2003). Sestamibi scanning and minimally invasive radioguided parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone measurement. *Annals of Surgery*, 237(5), 721–722.
59. Goyal, A., Chumber, S., Tandon, N., Lal, R., Srivastava, A., & Gupta, S. (2001). Neuropsychiatric manifestations in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery. *Indian Journal of Medical Sciences*, 55(12), 677–686.

Bibliografía

60. Grady, J. A., Bumpous, J. M., Fleming, M. M., Flynn, M. B., Turbiner, E., Lentsch, E. J., & Ziegler, C. H. (2006). Advantages of a targeted approach in minimally invasive radioguided parathyroidectomy surgery for primary hyperparathyroidism. *The Laryngoscope*, 116(3), 431–435.
61. Hawkins, F., & Martínez, G. (2005). Enfermedades de las glándulas paratiroides. In R. Farreras (Ed.), *FARRERAS-ROZMAN: MEDICINA INTERNA* (15th ed.). Elsevier España.
62. Hawkins, F., & Martínez, G. (2012). Enfermedades de las glándulas paratiroides. In R. Farreras (Ed.), *FARRERAS-ROZMAN: MEDICINA INTERNA*. Elsevier España.
63. Heath, D. A. (1989). Primary hyperparathyroidism. Clinical presentation and factors influencing clinical management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 18(3), 631–46.
64. Heath, H., Hodgson, S. F., & Kennedy, M. A. (1980). Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *The New England Journal of Medicine*, 302(4), 189–93.
65. Heller, K. S., & Blumberg, S. N. (2009). Relation of final intraoperative parathyroid hormone level and outcome following parathyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Nov;135(11):1103-7.
66. Hooghe, L., Kinnaert, P., & Van Geertruyden, J. (1992). Surgical anatomy of hyperparathyroidism. *Acta Chirurgica Belgica*, 92(1), 1–9.
67. Hughes, D. T., Miller, B. S., Park, P. B., Cohen, M. S., Doherty, G. M., & Gauger, P. G. (2013). Factors in conversion from minimally invasive parathyroidectomy to bilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 154(6), 1425–1428.
68. Infante, E. (2003). Patología y tratamiento quirúrgico de las glándulas tiroides y paratiroides.
69. Iniesta, J. (2011). Ponencia oficial del LXII congreso nacional de la sociedad española de y patología cervico-facial. *EUROMEDICE*.
70. Irvin, G. L., Dembrow, V. D., & Prudhomme, D. L. (1993). Clinical usefulness of an intraoperative “quick parathyroid hormone” assay. *Surgery* 1993; 114:1019- 1023.

Bibliografía

71. Jaffe, M. (1904). Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1904;41:223-42.
72. Kaplan, A. (1984). *Clin Chem The C.V.* St Louis. Toronto. Princeton: Mosby Co.
73. Karakas, E., Steinfeldt, T., Gockel, A., Mangalo, A., Sesterhenn, A., & Bartsch, D. K. (2014). Transoral parathyroid surgery--a new alternative or nonsense? *Langenbeck's Archives of Surgery*, 399(6), 741–745.
74. Kebebew, E. (2012). Predictors of Single-Gland vs Multigland Parathyroid Disease in Primary Hyperparathyroidism, 141, 4–9.
75. Kessler, G. (1964). *Clin Chem* 1964; 10 (8); 686-706.
76. Kettle, A. G., & O'Doherty, M. J. (2006). Parathyroid imaging: how good is it and how show it be done? *Semin Nucl Med*. 2006;36:206-11.
77. Khan, M. A. A., Rafiq, S., Lanitis, S., Mirza, F. A., Gwozdziwicz, L., Al-Mufti, R., & Hadjiminis, D. J. (2014). Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: description of techniques and advances in the field. *The Indian Journal of Surgery*, 76(4), 308–315.
78. Kim, H. G., Kim, W. Y., Woo, S. U., Lee, J. B., & M., L. Y. (2015). Minimally invasive parathyroidectomy with or without intraoperative parathyroid hormone for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Treat Res*. 2015 Sep;89(3):111-6.
79. Koren, I., Shpitzer, T., Morgenshtern, S., & Shvero, J. (2005). Lateral minimal parathyroidectomy: safety and cosmetic benefits. *American Journal of Otolaryngology*, 26(2), 83–86.
80. Kumar, S., Olukoga, A. O., Mawer, E. B., France, M., Hosker, J. P., & Davies, M. (1994). Impaired glucose tolerance and insulin sensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrin* 1994; 40:47-53.
81. Larose, J. H., Whitaker, R. H., & Reba, R. C. (1970). Radioiodinated toluidine blue: an unsatisfactory scanning agent. *J Nucl Med* 1970; 11:731-732.
82. Ley Orgánica 14/86 General de Sanidad. Artículo 10.3i 61.
83. Ley Orgánica 15/ (1999). De Protección de Datos de Carácter Personal.

Bibliografía

84. Livingston, C. D., Victor, B., Askew, R., Abikhalid, J., Meynig, J., Lindsey, M., & Jones, L. (2008). Surgeon-performed ultrasonography as an adjunct to minimally invasive radio-guided parathyroidectomy in 100 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 14(1), 28–32.
85. LiVolsi, V. A., & Baloch, Z. (2004). *Parathyroid Glands, Pathology*. Encyclopedia of Endocrine Diseases. Elsevier.
86. Lorberboym, M., Minski, I., Macadziob, S., Nikolov, G., & Schachter, P. (2003). Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 44(6), 904–8.
87. Loré, J. M. J., & Medina, J. E. (2007). *An atlas of head and neck surgery* (4a ed.). Panamericana.
88. Lorenz, K., Nguyen-Thanh, P., & Dralle, H. (2000). Unilateral open and minimally invasive procedures for primary hyperparathyroidism: a review of selective approaches. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 385(2), 106–117.
89. Maitra, A. (2008). Sistema endocrino. In *Robbins Patología Humana* (8th ed., p. 765).
90. Marcus, R. (1989). Laboratory diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18:647-658.
91. Masatsugu, T., Yamashita, H., Noguchi, S., Nishii, R., Watanabe, S., Uchino, S., Tanaka, M. (2005). Significant clinical differences in primary hyperparathyroidism between patients with and those without concomitant thyroid disease. *Surgery Today*, 35(5), 351–356.
92. McKeown, P. P. (1984). Carcinoma of the parathyroid gland is it over diagnosed. *Am J Surg* 1984.
93. Mediavilla García, J. D., López de la Torre Casares, M., Hidalgo Tenorio, C., Perán Mesa, F., León Ruiz, L., Aliaga Martínez, L., & Pinel Julián, M. P. (2001). Características clínicas de 47 casos de hiperparatiroidismo primario intervenidos quirúrgicamente. *Anales de Medicina Interna*, 18(9), 468–472.
94. Memoria anual del Departamento de Salud Valencia Dr. Peset. (2012).

95. Miccoli, P. (2005). Parathyroid surgery: we only need a minimal surgical approach. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28(6), 570–573.
96. Miccoli, P., & Materazzi, G. (2007). Endoscopic Parathyroidectomy. In D. Oertli & R. Udelsman (Eds.), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* (pp. 276–283). NewYork: Springer Berlin Heidelberg.
97. Mihai, R., Palazzo, F. F., Gleeson, F. V., & Sadler, G. P. (2007). Minimally invasive parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 2007 Jan;94(1):42-7.
98. Moalem, J. (2017). *Minimally Invasive Parathyroidectomy. Current Surgical Therapy* (Twelfth Ed). Elsevier Inc.
99. Mollerup, C. L., Bollerslev, J., & Blichert-Toft, M. (1994). Primary hyperparathyroidism: Incidence and Clinical and Biochemical Characteristics. *Eur J Surg* 1994; 160:485-489.
100. Mollerup, C. L., & Lindewald, H. (1999). Renal stones and primary hyperparathyroidism: natural history of renal stone disease after successful parathyroidectomy. *World Journal of Surgery*, 23(2), 173–5; discussion 176.
101. Moore, K., & Persaud, T. (2006). *Embriología clínica*. In Elsevier (Ed.) (7o).
102. Moretz, W. H. 3rd., Watts, T. L., Virgin, F. W. J., Chin, E., Gourin, C. G., & Terris, D. J. (2007). Correlation of intraoperative parathyroid hormone levels with parathyroid gland size. *Laryngoscope*. 2007 Nov;117(11):1957-60.
103. Morris, L. F., Lee, S., Warneke, C. L., Abadin, S. S., Suliburk, J. W., Romero Arenas, M. A., ... Perrier, N. D. (2014). Fewer adverse events after reoperative parathyroidectomy associated with initial minimally invasive parathyroidectomy. *American Journal of Surgery*, 208(5), 850–855.
104. Mundy, G. R., Cove, D. H., & Fiskin, R. (1980). Primary hyperparathyroidism: changes in pattern of clinical presentation. *Lancet* 1980;1:1317-1320.
105. Nichols, J. H., Christenson, R. H., & Clarke, W. (2006). *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Evidence Based Practice for Point of Care Testing*. AACC.

Bibliografía

106. Noureldine, S. I., Gooi, Z., & Tufano, R. P. (2015). Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surgery*, 4(5), 410–9.
107. Nussbaum, S. R., Thompson, A. R., Hutcheson, K. A., Gaz, R. D., & Wang, C. (1988). Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1988; 104:1121-1127.
108. Oertli, D., Richter, M., Kraenzlin, M., Staub, J. J., Oberholzer, M., Haas, H. G., & Harder, F. (1995). Parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: preoperative localization and routine biopsy of unaltered glands are not necessary. *Surgery*, 117(4), 392–396.
109. Ogilvie, J. B., & Clark, O. H. (2005). Parathyroid surgery: we still need traditional and selective approaches. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28(6), 566–569.
110. Ollila, D. W., Caudle, A. S., Cance, W. G., Kim, H. J., Cusack, J. C., Swasey, J. E., & Calvo, B. F. (2006). Successful minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism without using intraoperative parathyroid hormone assays. *Am J Surg*. 2006 Jan;191(1):52-6.
111. Otto, D., Boerner, A. R., Hofmann, M., Brunkhorst, T., Meyer, G. J., & Petrich, T. (2004). Pre-operative localization of hyperfunctional parathyroid tissue with 11C-methionine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:1404-12.
112. Pallardó, L. F., & Lafita, J. (1987). Hiperparatiroidismo primario y secundario. In C. Suárez, J. Martínez, & J. Gavilán (Eds.), *Patología quirúrgica de las glándulas tiroides y paratiroides* (pp. 162–170). Londres Madrid: Garsi S. A.
113. Palmér, M., Ljunghall, S., Akerström, G., Adami, H. O., Bergström, R., Grimelius, L., Johansson, H. (1987). Patients with primary hyperparathyroidism operated on over a 24-year period: temporal trends of clinical and laboratory findings. *J Chronic Dis*. 1987;40(2):121-30.
114. Panarese, A., D’Andrea, V., Pontone, S., & Favoriti, P. (2017). Management of concomitant hyperparathyroidism and thyroid diseases in the elderly patients: a retrospective cohort study. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Feb;29(Suppl 1):29-33.
115. Pang, T., Stalberg, P., Sidhu, S., Sywak, M., Wilkinson, M., Reeve, T. S., & Delbridge, L. (2007). Minimally invasive parathyroidectomy using the lateral focused mini-incision technique without intraoperative parathyroid hormone monitoring. *The British Journal of Surgery*, 94(3), 315–319.

Bibliografía

116. Patten, B. M., Bilezikian, J. P., Mallette, L. E., Prince, A., Engel, W. K., & Aurbach, G. D. (1974). Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Annals of Internal Medicine*, 80(2), 182–93.
117. Pérez-Monte, J. E., Brown, M. L., Shah, A. N., Ranger, N. T., Watson, C. G., & Carty, S. E. (1996). Parathyroid adenomas: accurate detection and localization with Tc-99m sestamibi SPECT. *Radiology*. 1996;201: 85-91.
118. Petti, G. H. J., Chonkich, G. D., & Morgan, J. W. (1993). Unilateral parathyroidectomy: the value of the localizing scan. *The Journal of Otolaryngology*, 22(4), 307–310.
119. Pitale, A., Andrabi, S. I. H., Dolan, S. J., & Russell, C. F. J. (2008). Minimally invasive parathyroid exploration for solitary adenoma. Initial experience with an open, “short incision” approach. *The Ulster Medical Journal*, 77(2), 115–118.
120. Porter, R., & Beers, M. H. (2006). *Manual merk* (18th ed.).
121. Potts, J. T. J. (1990). Management of asymptomatic hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1489–93.
122. Prager, R., Kovarik, J., Schernthaner, G., Woloszczuk, W., & Willvonseder, R. (1983). Peripheral insulin resistance in primary hyperparathyroidism. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 32(8), 800–5.
123. Prasannan, S., Davies, G., Bochner, M., Kollias, J., & Malycha, P. (2007). Minimally invasive parathyroidectomy using surgeon-performed ultrasound and sestamibi. *ANZ Journal of Surgery*, 77(9), 774–777.
124. Prats, E., Razola, P., Tardín, L., Andrés, A., García López, F., Abós, M. D., & Banzo, J. (2007). [Parathyroid scintigraphy and radioguided surgery in primary hyperparathyroidism]. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 26(5), 310–28.
125. PTH gene. (2017). Retrieved from <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PTH#resources>
126. Rao, D. S., Wilson, R. J., Kleerekoper, M., & Parfitt, A. M. (1988). Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67:1294–8.
127. Real Decreto 561 /1993. (1993).

Bibliografía

128. Recomendaciones de Buena Práctica Clínica de la CE. (1990). Documento 111/3976/88.
129. Richard Brighurst, F., Demay, M. B., & Kronenberg, H. M. (2011). CHAPTER\28 - Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. Williams Textbook of Endocrinology, 1237–1304.
130. Robertson, G. S., Johnson, P. R., Bolia, A., Iqbal, S. J., & Bell, P. R. (1996). Long-term results of unilateral neck exploration for preoperatively localized nonfamilial parathyroid adenomas. *American Journal of Surgery*, 172(4), 311–314.
131. Rodgers, S. E., Lew, J. I., & Solórzano, C. C. (2008). Primary hyperparathyroidism. *Current Opinion in Oncology*, 20(1), 52–8.
132. Rodkey, F. L. (1965). Rodkey, F. L. *Clin Chem* 1965; 11: 478-487.
133. Rothmund, M., Wagner, P. K., & Scharf, C. (1991). Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World Journal of Surgery*, 15(6), 745–750.
134. Rubello, D., Al-Nahhas, A., Mariani, G., Gross, M. D., Rampin, L., & Pelizzo, M. R. (2006). Feasibility and long-term results of focused radioguided parathyroidectomy using a “low” 37 MBq (1 mCi) 99mTc-sestamibi protocol. *International Seminars in Surgical Oncology : ISSO*, 3, 30.
135. Rubello, D., Fanti, S., Nanni, C., Farsad, M., Castelluci, P., & Boschi, S. (2006). 11C-methionine PET/CT in 99mTc-sestamibi negative hyperparathyroidism in patients with renal failure or chronic haemodialysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:453-9.
136. Rubin, M. R., Bilezikian, J. P., & McMahon, D. J. (2008). The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3462–3470.
137. Rude, R. K. (1996). Hiperparatiroidismo. *Clínicas Otorrinolaringológicas de Norteamérica* 1996; 4:671-686.
138. Russell, C. (2004). Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *The Surgical Clinics of North America*, 84(3), 705–716.

139. Ryan, J. A. J., Eisenberg, B., Pado, K. M., & Lee, F. (1997). Efficacy of selective unilateral exploration in hyperparathyroidism based on localization tests. *Archives of Surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 132(8), 881–886.
140. Santini, J., Castillo, L., Poissonnet, G., & F., D. (1997). Chirurgie des glandes parathyroides. In *Encycl Med Chir. Elsevier*.
141. Sasanakietkul, T., Jitpratoom, P., & Anuwong, A. (2016). Transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach: a novel scarless parathyroid surgery. *Surgical Endoscopy*.
142. Scerrino, G., Attard, M., Piccolo, C. L. O., Attard, A., & Melfa, G. I. (2016). clinical practice The coexistence of primary hyperparathyroidism and thyroid nodules : should the preoperative work-up of the parathyroid and the thyroid diseases be specifically adjusted ?, 37(June), 123–129.
143. Silverberg, S. J., & Bilezikian, J. P. (2001). Clinical presentation of primary Hyperparathyroidism in the United States. In *The parathyroids Basic and clinical concepts (2nd ed.)*.
144. Silverberg, S. J., Gartenberg, F., Jacobs, T. P., Shane, E., Siris, E., Staron, R. B., & Bilezikian, J. P. (1995). Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80(3), 723–8.
145. Singh, N. M., Rodriguez-Gutierrez, R., Maraka, S., Espinosa de Ycaza, A. E., Jasim, S., Castaneda-Guarderas, A., Montori, V. M. (2016). Outcomes of Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2016 Oct;40(10):2359-77.
146. Siperstein, A. E., Shen, W., Chan, A. K., Duh, Q., & Clark, O. H. (1992). Normocalcemic hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1992; 127:1157-1163.
147. Sitges-Serra, A. (2007). Paratiroidectomía selectiva en el hiperparatiroidismo primario esporádico. *Cir Esp*. 2007;81:111-4.
148. Sitges-Serra, A., & Sancho, J. (2009). Cirugía Endocrina. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos.
149. Solomon, B. L., Schaaf, M., & Smallridge, R. C. (1994). Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med* 1994; 96:101-106.

Bibliografía

150. Song, A. U., Phillips, T. E., Edmond, C. V, Moore, D. W., & Clark, S. K. (1999). Success of preoperative imaging and unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery : Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 121(4), 393–397.
151. Soon, P. S. H., Delbridge, L. W., Sywak, M. S., Barraclough, B. M., Edhouse, P., & Sidhu, S. B. (2008). Surgeon performed ultrasound facilitates minimally invasive parathyroidectomy by the focused lateral mini-incision approach. *World Journal of Surgery*, 32(5), 766–771.
152. Soon, P. S. H., Yeh, M. W., Sywak, M. S., Roach, P., Delbridge, L. W., & Sidhu, S. B. (2007). Minimally invasive parathyroidectomy using the lateral focused miniincision approach: Is there a learning curve for surgeons experienced in the open procedure? *Journal of the American College of Surgeons*, 204(1), 91–5.
153. Starker, L. F., Fonseca, A. L., Carling, T., & Udelsman, R. (2011). Minimally Invasive Parathyroidectomy. *International Journal of Endocrinology*, 2011, 1–8.
154. Stefenelli, T., Abela, C., Frank, H., Koller-Strametz, J., Globits, S., Bergler-Klein, J., & Niederle, B. (1997). Cardiac Abnormalities in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Implications for Follow-Up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(1), 106–112.
155. Stepansky, A., Gold-Deutch, R., Poluksht, N., Hagag, P., Benbassat, C., Mor, A., Halevy, A. (2010). Intraoperative parathormone measurements and postoperative hypocalcemia. *The Israel Medical Association Journal : IMAJ*, 12(4), 207–210.
156. Suliburk, J. W., Sywak, M. S., Sidhu, S. B., & Delbridge, L. W. (2011). 1000 minimally invasive parathyroidectomies without intra-operative parathyroid hormone measurement: lessons learned. *ANZ Journal of Surgery*, 81(5), 362–365.
157. Taillefer, R., Boucher, Y., Potvin, C., & Lambert, R. (1992). Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi. (Doublephase study). *J Nucl Med* 1992; 33:1801-1807.
158. Taylor, W. H., & Khaleeli, A. A. (1997). Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 14(5), 386–9.

Bibliografia

159. Thakker, R. V. (2016). Genetics of parathyroid tumours. *J Intern Med.* 2016 Dec;280(6):574-583.
160. Thomas, S. K., & Wishart, G. C. (2003). Symposium on parathyroid localization. Trends in surgical techniques. *Nucl Med Commun.* 2003; 24:115-9.
161. Toft, A. D. (2000). Surgery for primary hyperparathyroidism--sooner rather than later. *Lancet (London, England)*, 355(9214), 1478–9.
162. Trigonis, C., Hamberger, B., & Farnebo, L. O. (1983). Primary hyperparathyroidism. Changing trends over fifty years. *Acta Chir Scand* 1983;149:675-670.
163. Udelsman, R. (2002). Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Annals of Surgery*, 235(5), 665-70–2.
164. Udelsman, R., Akerström, G., Biagini, C., Duh, Q.-Y., Miccoli, P., Niederle, B., & Tonelli, F. (2014). The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(10), 3595–606.
165. Udelsman, R., Lin, Z., & Donovan, P. (2011). The Superiority of Minimally Invasive Parathyroidectomy Based on 1650 Consecutive Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Annals of Surgery*, 253(3), 585–591.
166. Valdemarsson, S., Lindblom, P., & Bergenfelz, A. (1998). Metabolic abnormalities related to cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: effects of surgical treatment. *Journal of Internal Medicine*, 244(3), 241–9.
167. Villabona, C. (2009). Nuevo consenso de actitud ante el hiperparatiroidismo primario. *Endocrinología Y Nutrición*, 56(6), 281–286.
168. Wallfelt, C., Ljunghall, S., Bergström, R., Rastad, J., & Akerström, G. (1990). Clinical characteristics and surgical treatment of sporadic primary hyperparathyroidism with emphasis on chief cell hyperplasia. *Surgery.* 1990 Jan;107(1):13-9.
169. Wayne, P. A. (1999). National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline. NCCLS Document EP5-A. NCCLS; 1999.

Bibliografía

170. Weber, T., Maier-Funk, C., Ohlhauser, D., Hillenbrand, A., Cammerer, G., Barth, T. F., ... Luster, M. (2013). Accurate preoperative localization of parathyroid adenomas with C-11 methionine PET/CT. *Ann Surg* 257:1124–1128.
171. Webster, D. (1974). *Clin Chem*. 1974: Acta 53: 109-115.
172. WHO. (2004). *Laboratory Biosafety Manual* (3rd ed.). Geneva.
173. Worsey, M. J., Carty, S. E., & Watson, C. G. (1993). Success of unilateral neck exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 114(6), 1024–1030.
174. Yener Ozturk, F., Erol, S., Canat, M. M., Karatas, S., Kuzu, I., Dogan Cakir, S., & Altuntas, Y. (2016). Patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism may have similar metabolic profile as hypercalcemic patients. *Endocrine Journal*, 63(2), 111–8.

ABREVIATURAS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

10. ABREVIATURAS

Ac	Ácido
BMN	Bocio multinodular
CA	Cirugía abierta
CaR	Receptor del calcio
CEE	Comunidad Económica Europea
Cl	Cloro
cm	Centímetros
CMI	Cirugía mínimamente invasiva
DS	Desviación estándar
ECM	Esternocleidomastoideo
gr	Gramos
HP	Hiperparatiroidismo
HPP	Hiperparatiroidismo primario
HTA	Hipertensión arterial
IQR	Intervalo intercuartil
IQ	Intervención quirúrgica
IRMA	Método inmunorradiométrico
i.v.	Intravenoso
mBq	Megabecquerel
mCi	Milicurie
MEN	Neoplasia Endocrina Múltiple
mEq	Miliequivalentes
mg	Miligramos
mm	Milímetros

Abreviaturas

mmol	Milimoles
µm	Micrómetros
NACB	Nacional Academy of Clinical Biochemistry
nm	Nanómetros
ng	Nanogramos
ORL	Otorrinolaringología
PAAF	Punción-aspiración con aguja fina
pg	Picogramos
Po4	Fosfato
PTH	Paratohormona
PTHi	Paratohormona intraoperatoria
Q ₁	Primer cuartil
Q ₃	Tercer cuartil
RM	Resonancia nuclear magnética
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
TC	Tomografía computerizada
99mTc-SESTAMIBI	99mTc-metoxi-isobutil-isonitrilo

ANEXOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el
hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados
Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía

11. ANEXO 1



HOJA INFORMATIVA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INTERVENCION DE TIROIDECTOMIA Y PARATIROIDECTOMIA **(CODIGO: ORL21)**

DESCRIPCION DE LA INTERVENCION Y OBJETIVOS

La tiroidectomía parcial o hemitiroidectomía consiste en la extirpación de parte de la glándula tiroides. La tiroidectomía total comporta la extirpación de la totalidad de ella. En este último caso será necesaria una medicación sustitutiva para conservar la función que realizaba la glándula antes de la operación.

En el caso de efectuarse una tiroidectomía parcial (hemitiroidectomía), por la existencia de un nódulo cuya naturaleza no se ha demostrado maligna en los estudios preoperatorios, cabe la posibilidad que, tras el estudio de la pieza, sea necesaria practicar una tiroidectomía total, requiriéndose una nueva intervención para ello.

La paratiroidectomía, consiste en la extirpación quirúrgica de una o más glándulas paratiroides. Estas glándulas, son de pequeño tamaño y se sitúan detrás de la glándula tiroides.

Estas intervenciones conllevan la realización de una incisión en el cuello y la colocación tras la cirugía de tubos de drenaje, para dar salida a restos hemáticos y exudados los primeros días tras la cirugía.

RIESGOS, MOLESTIAS Y EFECTOS SECUNDARIOS

Los riesgos vitales son poco frecuentes aunque, como en todo acto médico y teniendo en cuenta la necesidad de anestesia general en todos los casos, pueden producirse. Estos riesgos vitales, tanto intra como postoperatorios, son los propios de cualquier cirugía mayor y están íntimamente relacionados con la edad, el estado general y la patología asociada que el paciente presente.

Las complicaciones de esta cirugía incluyen:

- Complicaciones inherentes al acto anestésico.
- Pérdida de sangre, que puede requerir transfusión.
- Crisis tirotóxicas por paso a la sangre, de forma brusca y en cantidades elevadas, de productos tiroideos retenidos.
- Lesión del nervio recurrente (mueve las cuerdas vocales) de un lado o ambos. En ocasiones, el nervio tiene un trayecto anómalo o está incluido en la patología de la glándula con lo que puede lesionarse de forma accidental y puede que tras la cirugía permanezca paralizado de forma pasajera o permanente. En el caso de lesión de un solo lado, clínicamente aparecerán cambios en la voz. Si la afectación es de los dos lados se presentará dificultad respiratoria que puede obligar a la realización de una traqueotomía.
- Infección de la herida
- Hematomas dentro del lecho operatorio que pueden precisar drenaje quirúrgico.
- Descensos en las cifras de Calcio en sangre de forma transitoria o definitiva. Se produce esta situación por lesión o disminución del aporte sanguíneo de las glándulas paratiroides, que se encuentran en íntima relación con la tiroides. Cuando esto ocurre, se produce un trastorno en el metabolismo del calcio. Ello obligará al tratamiento con medicación sustitutiva temporalmente o de forma definitiva.

Como consecuencia de alguna de estas complicaciones, se retrasará el alta hospitalaria y puede ser necesario someter al paciente a reintervenciones.

Alguna de estas complicaciones puede ser muy grave e incluso puede comprometer la vida. Las **secuelas definitivas pueden ser:**

- Cicatriz y alteración estética con hundimiento de la zona donde se hallaba la glándula.
- Adormecimiento y dolor de la zona de la herida operatoria.
- Parálisis de una cuerda vocal (a veces de las dos) cuando se haya lesionado el nervio recurrente.
- Trastornos del los niveles de Calcio en sangre.
- En caso de practicar tiroidectomía total y en algunos casos de parcial, se produce una situación de hipotiroidismo que obligará a tomar tratamiento de por vida para sustituir a las hormonas que producía la glándula.

BENEFICIOS DEL PROCEDIMIENTO

Diagnóstico definitivo y curación del proceso en caso de éxito de la intervención.

ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS En caso de cirugía para mejorar situaciones de funcionamiento excesivo de la glándula (hipertiroidismo) se tiene la alternativa del tratamiento médico. En el caso de los tumores puede existir alternativa con quimioterapia y/o radioterapia con yodo radioactivo, pero con menores probabilidades de éxito.

EFECTOS PREVISIBLES DERIVADOS DE LA NO REALIZACION DEL PROCEDIMIENTO. En caso de tumores malignos la evolución sin tratamiento es imprevisible, produciendo progresivamente aumento de tamaño y deformidad, parálisis cuerda vocal y de otros nervios de la zona (vago, espinal), dificultades en la deglución, respiración y metástasis a distancia. Si se trata de un tumor benigno, el no tratarlo permite que siga creciendo, dando alteraciones estéticas cérvico-faciales y funcionales (alteración de la respiración, deglución,...) por compromiso de espacio.

11. ANEXO 2. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

Apellidos	<input type="text"/>	NHª	<input type="text"/>
Nombre	<input type="text"/>	Telf:	<input type="text"/>
Fecha nac:	<input type="text"/>	Talla:	<input type="text"/>
Sexo: (0 = Mujer 1 = Varón)	<input type="text"/>	Peso:	<input type="text"/>

TIPO HPP

HPP1º	0=no 1= si	<input type="text"/>	Tipo HPP1º	<input type="text"/>	11 Esporadico
HPP2º	0=no 1= si	<input type="text"/>			12 Familiar aislado
APARICION	1 De novo 2 Persistente 3 Recurrente	<input type="text"/>			13 MEN I
					14 MEN IIa

PATOLOGIA TIROIDEA ASOCIADA

Patologia Tiroidea	0=no 1= si 2= Diagn con HPP	<input type="text"/>	Otro	<input type="text"/>
Tipo	1= BMN 2= Nód único 3= Otro	<input type="text"/>		

CIRUGIA TIROIDEA/ PARATIROIDEA PREVIA

Cirugía previa	0=no 1= si 2= Diagn con HPP	<input type="text"/>
Si cirugía tiroidea	0=no 1= TT 2= TST 3= Otra	<input type="text"/>
Si cirugía paratiroidea, especificar	<input type="text"/>	

CLINICA

Asintomático:	0	<input type="text"/>		
Sintomático:				
Renal	1	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
Musculoesquelética	2	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
Digestivos	3	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
Psiquiátrico	4	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
HTA	5	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
Crisis hiperCa	6	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
Astenia/Fatiga	7	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
Intolerancia glucosa	8	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>

Anexos

Inicio de sosp diagnóstica:

Renal	1	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
Musculoesquelética	2	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
Digestivos	3	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
Psiquiátrico	4	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
Crisis hiperCa	5	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
HP Persistente	6	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
Sin información	7	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
Analítica	8	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
Estudio familiar	9	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
HP sin criterios IQ	10	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>
Ecografía	11	<input type="text"/>	Especificar	<input type="text"/>

ANALITICA

Ca:	<input type="text"/>	P:	<input type="text"/>	Mg:	<input type="text"/>	PTHi	<input type="text"/>	Cl:	<input type="text"/>
FA:	<input type="text"/>	Alb	<input type="text"/>	Creat:	<input type="text"/>	Vit D	<input type="text"/>	Prot tot:	<input type="text"/>

Tc-MIBI

Resultado:	Negativo: 0 Positivo: ≠		<input type="text"/>					
Si positivo:	Sup Der 1	Sup Izq 2	Inf Der 4	Inf Izq 3	Ectóp 5	<input type="text"/>	Loc: <input type="text"/>	

ECOGRAFIA

Resultado:	Negativo: 0 Positivo: ≠					
Si positivo:	Sup Der 1	Sup Izq 2	Inf Der 4	Inf Izq 3	Ectóp 5	<input type="text"/>
					Loc:	<input type="text"/>

Mini Gammacámara preoperatoria

Resultado:	Negativo: 0 Positivo: ≠						
Si positivo:	Sup Der 1	Sup Izq 2	Inf Der 4	Inf Izq 3	Ectóp 5		
	No realizado 6		Loc:				

TECNICA QUIRURGICA

Tipo abordaje	1 – Unilateral 2 – Bilateral 3 – Mínimamente invasiva							
Tipo exéresis:	1 – P. parcial 2 – P. total 3 – P. total con autoimpl. – P. subtotal							
	5 – Adenomectomía 6 – Otro							
Tiroidectomía:	0 – No 1 – Hemitiroidectomía 2 – Tiroidectomía total		<input type="text"/>					
Si tiroidectomía:	1 – Programada 2 – Sospecha parat intratiroidea 3 – Otra		<input type="text"/>					
			si otra <input type="text"/>					

PTH intraoperatoria

PTH basal:	<input type="text"/>	PTH 10 m:	<input type="text"/>	% reducción:	<input type="text"/>
------------	----------------------	-----------	----------------------	--------------	----------------------

Gammagrafía intraoperatoria

Resultado:	Negativo: 0 Positivo: ≠		<input type="text"/>					
Si positivo:	Sup Der 1	Sup Izq 2	Inf Der 4	Inf Izq 3	Ectóp 5	<input type="text"/>	Loc: <input type="text"/>	

Anexos

HALLAZGOS QUIRURGICOS

No encontrada: 0 Normal: 1 ↑ tamaño: 2 No buscada:3 Intratiroidea: 4

Sup Der	<input type="text"/>	Inf Der	<input type="text"/>	Ect	<input type="text"/>
Sup Izq	<input type="text"/>	Inf Izq	<input type="text"/>	Loc	<input type="text"/>

COINCIDENCIA GAMMAGR-i / CIR.

0 – No 1 – Si 2 – No localizada gammagrafía 3 – No localizada cirugía

Sup Der	<input type="text"/>	Inf Der	<input type="text"/>	Ect	<input type="text"/>
Sup Izq	<input type="text"/>	Inf Izq	<input type="text"/>	Loc	<input type="text"/>

EXTEMPORANEA

No enviada: 0 Confirmativa paratiroides: 1 Adenoma: 2 Hiperplasia: 3 Otra: 4

Sup Der	<input type="text"/>	Inf Der	<input type="text"/>	Ect	<input type="text"/>
Sup Izq	<input type="text"/>	Inf Izq	<input type="text"/>	Si otra	<input type="text"/>

A.P. DEFINITIVA

No enviada: 0 Adenoma: 1 Hiperplasia: 2 Otra: 3

	Tam	Peso	AP
Sup Der	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sup Izq	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Inf Der	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Inf Izq	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ect	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

TIPO CELULAR

No enviada: 0 C. Principales: 1 C. Oxifílicas: 2 C. Claras: 3 Otra: 4

Sup Der	<input type="text"/>	Inf Der	<input type="text"/>	Ect	<input type="text"/>
Sup Izq	<input type="text"/>	Inf Izq	<input type="text"/>		

POSTOPERATORIO INMEDIATO

Complicaciones 0–No 1–Hemorr 2–Paresia rec. 3–Parálisis rec. 4–Seroma
 5– Infección 6- Otra

Evolución 0-NormoCa 1-HiperCa 2-HipoCa 3-S Hueso hambriento

ANALITICA POSTOPERATORIA

	Inmediato	1 año
Ca	<input type="text"/>	<input type="text"/>
PTH	<input type="text"/>	<input type="text"/>
P	<input type="text"/>	<input type="text"/>

11. ANEXO 3



PAUTA DE ACTUACIÓN TRAS PARATIROIDECTOMIA

En quirófano solicitar:

- Analítica urgente para las 6 o 8 tarde con Calcio + proteínas totales + Albúmina
- Analítica ordinaria para las 8:00 a.m del día siguiente de la cirugía solicitando: Ca, P, Prot totales, Albúmina y PTH. (los viernes solicitud urgente solo de Ca, Prot totales y Albúmina)

En Sala:

- Si calcio corregido con albúmina mayor de 7,5 y paciente asintomático, Trousseau negativo: Pauta de calcio oral
- Si Ca corregido con albúmina < 7.5 o Trousseau positivo: Pauta de hipocalcemia severa.
- Si tetania: pauta tetania

PAUTA DE CALCIO ORAL

- Mastical 2 comp /8h v.o. + Rocaltrol 0.5/ 24 horas.

PAUTA HIPOCALCEMIA SEVERA

- Glucobionato Cálcico al 10%: 6 Ampollas de 10 ml (60 ml) en 1000 de ClNa al 0.9%. Perfusión 24 horas.
- Iniciar Ca oral.

ANTE TETANIA

- Extracción urgente de Ca y proteínas totales, seguido de:
- Glucobionato Cálcico al 10%: 2 Ampollas de 10 ml 100 de ClNa al 0.9% a pasar i.v. en 20 minutos
- Si analítica confirma hipoCa:
 - Glucobionato Cálcico al 10%: 6 Ampollas de 10 ml (60 ml) en 1000 de ClNa al 0.9%. Perfusión 24 horas
 - Iniciar Ca oral

ANTE CUALQUIER HIPOCALCEMIA: Interconsulta a Endocrinología para control en Sala y al alta.